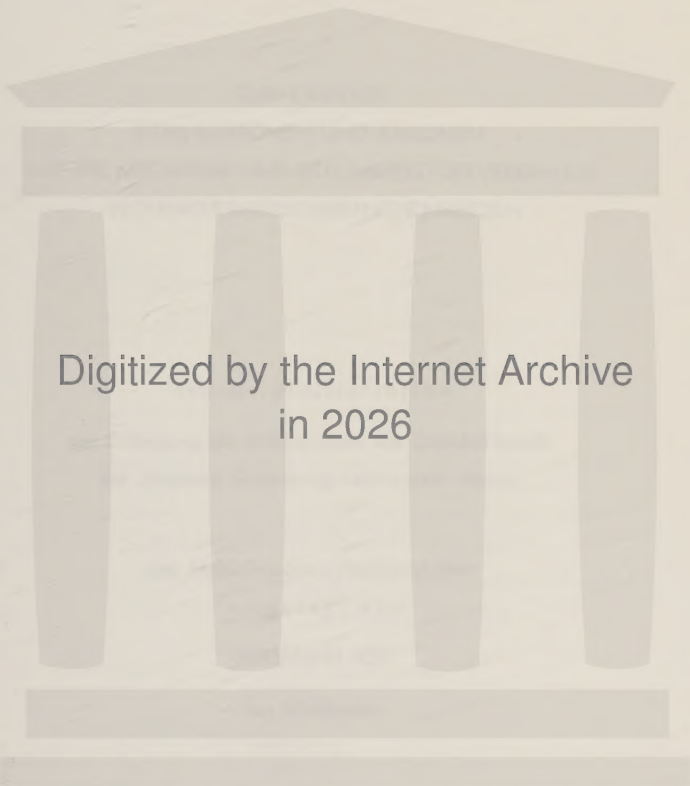


Mann 1976

ZUM EINFLUSS
VON KATIONEN UND ANIONEN
AUF DIE MECHANIK UND DEN SAUERSTOFFVERBRAUCH
ISOLIERTER MEERSCHWEINCHENHERZEN

HERMANN BEST

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Pharmakologischen Institut der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

ZUM EINFLUSS
VON KATIONEN UND ANIONEN
AUF DIE MECHANIK UND DEN SAUERSTOFFVERBRAUCH
ISOLIERTER MEERSCHWEINCHENHERZEN

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,

den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

HERMANN BEST

aus Wiesbaden

MAINZ 1975

Fachbereichsdekan: Professor Dr. P. Klein
Referent: Professor Dr. R. Krebs
Korreferent: Professor Dr. U. Wollert

Tag der mündlichen Prüfung: 28. Januar 1976

Gesamtherstellung



DITTERS BÜRODIENST

6501 HEIDESHEIM/RHEIN

AM KAPELLECHEN 1 · RUF 06132 / 57 11



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG	1
II. METHODE	2
1. Auswahl der Versuchstiere	2
2. Präparation	2
3. Versuchsanordnung	2
4. Versuchsdurchführung	3
5. Statistische Auswertung der Meßergebnisse	6
III. ERGEBNISSE	7
1. Verminderung der extrazellulären Natriumkonzentration	7
a) Die Wirkung des Natriumaustausches gegen Cholin	7
b) Die Wirkung des Natriumaustausches gegen Lithium	9
2. Verminderung der extrazellulären Chloridkonzentration	15
a) Die Wirkung des Chloridaustausches gegen Acetat und Saccharose bei Variation der $[\text{Na}]_e$	15
b) Die Wirkung des Chloridaustausches gegen Acetat und Saccharose bei Variation der $[\text{Ca}]_e$	19
IV. DISKUSSION	25
V. ZUSAMMENFASSUNG	34
VI. LITERATURVERZEICHNIS	36

I. EINLEITUNG

Wie schon seit langem bekannt ist, haben Veränderungen extrazellulärer Kationenkonzentrationen Rückwirkungen auf die Höhe der Kontraktionskraft des Herzmuskels. Neben Calcium ist dabei besonders das Natriumion von Bedeutung, da eine Verminderung der extrazellulären Natriumkonzentration, ebenso wie eine $[Ca]_e$ -Erhöhung, mit einer Zunahme der kontraktile Arbeit verbunden ist (WILBRANDT und KOLLER 1948; LÜTTGAU und NIEDERGERKE 1958; REUTER 1974). Als Ursache für diesen Na-Ca-Antagonismus wird die Konkurrenz der beiden Ionen um einen gemeinsamen Membrancarrier diskutiert (NIEDERGERKE 1963; REUTER 1974). Durch die Verminderung der $[Na]_e$ kommt es zu einem gesteigerten Calciumtransport in die Zelle, woraus eine Erhöhung der Kontraktionskraft resultiert (ROSE et al. 1969; BAKER et al. 1969; NIEDERGERKE 1963).

Wenig Interesse wurde bisher allerdings dem Einfluß veränderter extrazellulärer Kationenkonzentrationen auf den oxydativen Stoffwechsel und dessen Verknüpfung mit dem Kontraktionsvorgang geschenkt. Ebenso wenig wurde in systematischen Untersuchungen die Frage geklärt, inwieweit extrazelluläre Anionen hinsichtlich der Austauschprozesse an der Membran von Bedeutung sind.

Aus diesem Grund sollte in der vorliegenden Arbeit die Wirkung verminderter $[Na]_e$ auf kontraktiles Verhalten, oxydativen Stoffwechsel und deren Beziehung zueinander untersucht werden, wobei dem Ersatz des Anions besondere Beachtung geschenkt wurde. Darüber hinaus wurde geprüft, inwieweit Natrium durch ein anderes einwertiges Kation ersetzt werden kann.

II. METHODE

1. Auswahl der Versuchstiere

Für die Versuche wurden männliche und weibliche Meerschweinchen mit einem Gewicht von 300 bis 350 g verwendet. Zur Erzielung konstanter Ausgangsbedingungen wurden sie 14 Tage vor dem Versuch unter konstanten Fütterungsbedingungen (Altromin, Wasser ad libitum) gehalten.

2. Präparation

15 Minuten vor Präparationsbeginn wurde den Tieren zur Blutgerinnungshemmung 10 mg/kg i.p. Heparin (Vetren, Promonta) injiziert. Die Präparation selbst wurde in leichter Äthernarkose durchgeführt. Nach Eröffnung des Thorax und Entfernung des Pericards wurde die V. cava sup. abgebunden, schnell die Aorta kanüliert, die A. pulmonalis eröffnet und das Herz mit gekühlter carbogenbegaster (O_2 95 %, Co_2 5 %) Tyrodelösung (Zusammensetzung in mM/l: Na 149, K 5,4, Ca 0,9, Mg 1,05, Cl 145, H_2PO_4 0,42, HCO_3 11,9, Glucose 11,9, EDTA 0,5, pH 7,4) nach Langendorf perfundiert. Dann wurde die A. pulmonalis kanüliert. Nach Abbinden der V. cava inf. und der Lungenvenen wurde das Herz dem Brustkorb entnommen und an die Versuchsapparatur angeschlossen. Die Perfusion der Präparate während des Versuchs erfolgte mit konstantem Volumen über die Aorta. Die Dauer der Präparation betrug im Durchschnitt 7 bis 8 Minuten.

3. Versuchsanordnung

Eine Schlauchpumpe (Fa. Desaga, Heidelberg) förderte konstant 10 ml/min carbogenäquilierte (95 % O_2 + 5 % CO_2) Perfusionslösung (Tyrodelösung) aus einem graduerten Vorratszylinder über ein vorgeschaltetes Filter und die anschließende Wärmespirale zum Herzen. Die Wärmeschlange wurde über ein Schlauchsystem von einem thermostatbeheizten Wasserbad erwärmt und regulierte die durchströmende Perfusionslösung auf konstant 32 °C ein. Ein konstanter Teil von 2 ml/min des Effluates aus dem Pulmonalabfluß wurde mittels einer weiteren Schlauchpumpe (Fa. Desaga, Heidelberg) zur Messung des Sauerstoffverbrauchs abgesaugt und an zwei Platinelektroden (KREBS 1966) vorbeigeleitet. Das polarographische Sauerstoffmeßsystem wurde zu Beginn und am Ende eines jeden Versuches mit 95 % O_2 und Luft äquilibrierten Lösungen geeicht (KREBS 1966). Die Eich- und Versuchswerte wurden kontinuierlich auf einem Galvanometerschreiber (Mierograph, Fa. Kipp und

Zonen, Delft/Holland) aufgezeichnet. Zur Messung des intraventrikulären Druckes wurde ein Gummiballon über den linken Vorhof durch die Valvula mitralis in den linken Ventrikel eingeführt. Der Ballon stand über ein luftblasenfrei mit wässriger Lösung gefülltes druckableitendes System (Kanüle, Druckschlauch) mit einem mechano-elektrischen Druckwandler (Statham 23 Db) in Verbindung. Auf diese Weise konnte der entwickelte intraventrikuläre Druck auf einem Direktschreiber (He 17, Fa. Hellige) fortlaufend aufgezeichnet werden. Zur Sichtbarmachung einer Einzelkontraktion wurde die Papiervorschubgeschwindigkeit auf 250 mm/sec erhöht. Damit konnte der intraventrikuläre Druck, die Kontraktions- und Erschlaffungsgeschwindigkeit sowie die Zeiten für die einzelnen Kontraktionsphasen graphisch ermittelt werden. Die Kanüle des Druckballons und die Aortenkanüle waren mit einem Reizgerät (Grass-Stimulator SM-6) verbunden, von dem das Herzpräparat mit biphasischen Rechteckimpulsen (Frequenz 180/min, Dauer 4 msec, Spannung 50 V) konstant während des gesamten Versuchs gereizt wurde.

4. Versuchsdurchführung

In einer Vorversuchsreihe wurde zunächst der Einfluß einer dreistündigen Perfusion mit carbogenäquibrierter Tyrode (Zusammensetzung wie oben) auf Kontraktion und Sauerstoffverbrauch der Herzen geprüft. Dabei zeigten sowohl die Kontraktionskraft als auch der O_2 -Verbrauch konstanten Verlauf über diese Versuchsdauer.

In den anschließenden Versuchen wurde nach einer Äquilibrationszeit der Präparate von 15 bis 20 Minuten der Einfluß von Natrium, Lithium und Chlorid auf Kontraktionskraft und Q_{O_2} untersucht. Zur Variation der $[Na]_e$ wurde das NaCl der Tyrodelösung durch Cholinchlorid vermindert und während des Versuches der Lithiumgehalt der Lösung schrittweise unter Ersatz des Cholinchlorids durch LiCl erhöht (Tab. 1).

NaCl	ChCl	LiCl	[mM/l]	NaCl	ChCl	LiCl	[mM/l]
28	118	0		68	75	0	
28	87	30		68	43	30	
28	70	45		68	27	45	
28	54	60		68	11	60	
28	37	75		68	0	70	

Tab. 1 Die Zusammensetzung der Perfusionslösung (in mM/l) während der schrittweisen Verminderung der extrazellulären CholinKonzentration (ChCl) gegen Lithium (LiCl) bei 28 bzw. 68 mM/l Natrium (NaCl)
Die übrige Elektrolytzusammensetzung der Perfusionslösungen und der pH-Wert entsprechen der normalen Tyrodelösung

Da sich nach jeweiliger $[Li]_e$ -Erhöhung kein Äquilibrium in Kontraktionskraft und O_2 -Verbrauch einstellte, wurden die beiden Größen in gleichen Zeitabständen von 20 min nach jeder $[Li]_e$ -Steigerung gemessen.

Die Verminderung der Chloridkonzentration in der Lösung erfolgte durch Ersatz mit Acetat und Saccharose (Tab. 2).

Cl gesamt	NaCl	ChCl	Na-Acetat	Saccharose [mM/l]
148	148		0	
100	100		48	
68	68		80	
40	40		108	
0	0		148	
148	68	80	0	0
100	46	54	22	42
68	31,3	36,7	36,7	70,2
40	18,2	21,8	49,8	94,8
0	0	0	68	130
148	40	108	0	0
100	27	73	13	58,6
68	18,4	49,6	21,6	97,2
40	10,8	29,2	29,2	133,4
0	0	0	40	180

Tab. 2 Die Zusammensetzung der Perfusionslösungen (in mM/l) während der schrittweisen Reduktion der extrazellulären Chloridkonzentration (Cl gesamt) gegen Acetat (Na-Acetat) und Saccharose bei 148, 68 und 40 mM/l Natrium (NaCl). Die übrige Elektrolytzusammensetzung und der pH-Wert der Perfusionslösungen entsprechen der normalen Tyrodelösung.

Hier konnte die Messung von intraventrikulärem Druck und Q_{O_2} nach Einstellung eines Äquilibrium etwa 15 - 20 min nach jeweiliger Chloridverminderung vorgenommen werden.

Eine Variation der $[Ca]_e$ in den Versuchen wurde ohne osmotischen Ausgleich im Bereich zwischen 0,9 und 1,8 mM Ca/l durchgeführt. In allen Versuchen wurde eine konstante

Osmolarität von 300 m Osm/l eingestellt. Wegen zum Teil erheblicher Abweichungen von den theoretisch errechneten Werten der Osmolarität der Versuchslösungen wurde diese direkt im Osmometer (Halbmikroosmometer, Knauer) bestimmt und Eichkurven zur empirischen Korrektur der theoretisch ermittelten Werte aufgestellt (Abb. 1).

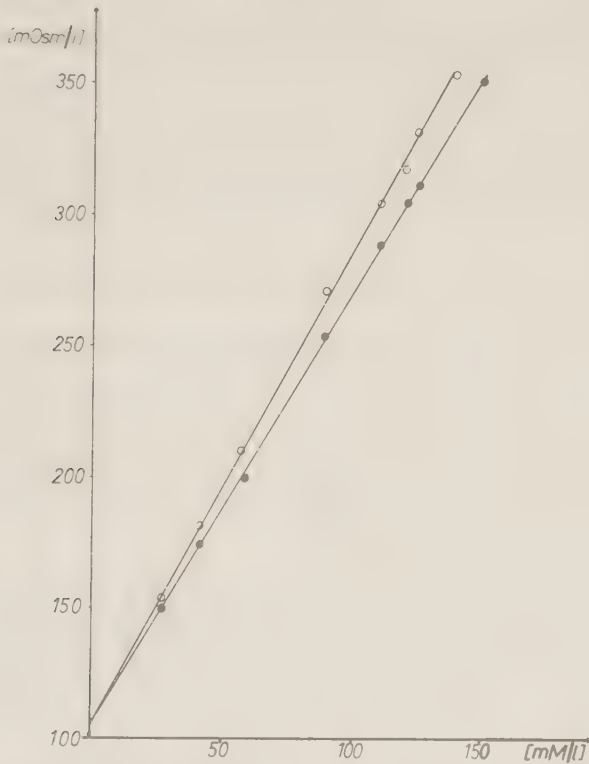


Abb. 1 Eichkurven zur Ermittlung der Osmolarität (auf der Ordinate in m Osm/l) zweier Lösungen mit je 28 mM/l Na (übrige Zusammensetzung wie normale Tyrodelösung) und zunehmender Lithium- (LiCl, offene Kreise) bzw. Cholin- konzentration (ChCl, ausgezogene Kreise) (beide auf der Abszisse in mM/l).

Jeweils nach Beendigung eines Versuches wurden die Herzen von den Vorhöfen und Bindegewebsanteilen befreit, aufgeschnitten und nach einem standardisierten Verfahren zur Entfernung der anhaftenden Tyrodelösung gepreßt (1,5 min zwischen Blauband-Filterpa-

pier, Belastung 300 g). Nach Bestimmung des Herzgewichtes (= FG) wurde aus dem linken Ventrikel eine kleinere Probe (ca. 100 mg FG) entnommen, die zur Bestimmung des Wasser- und Elektrolytgehaltes weiter untersucht werden sollte. Diese Gewebsprobe wurde bis zur Gewichtskonstanz 24 h bei 110 °C getrocknet und nach Abkühlung im Ekk-sikator erneut gewogen (= TG). Die Differenz zwischen Feucht- und Trockengewicht ergab den Wassergehalt des Gewebes. Die getrocknete Probe wurde nun einer Kaltveraschung (Tracer Lab, Division of Laboratory for Electronics, Mechelen) unterworfen, der Veraschungsrückstand in 2 ml 0,1 n HCl aufgelöst und nach entsprechender Verdünnung (K 1:100; Na 1:2; Ca 1:4; Mg 1:40) atomabsorptions-spectrophotometrisch (Perkin Elmer, Modell 403) untersucht. Die Konzentrationen von Kalium und Natrium im Herzmuskelgewebe wurden in $\mu\text{M}/100 \text{ mg FG}$, die von Calcium und Magnesium in $\text{nM}/100 \text{ mg FG}$ angegeben.

5. Statistische Auswertung der Meßergebnisse

Aus den Einzelwerten der gemessenen Parameter (LVP, Kontraktionsgeschwindigkeit, Q_{O_2} , intrazelluläre Elektrolyte) wurden zunächst die Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) errechnet. Zum Vergleich gepaarter Meßwerte (Parametervergleich innerhalb einer Versuchsgruppe) diente der t-Test für verbundene Stichproben, sollten Meßergebnisse zwischen verschiedenen Versuchsgruppen verglichen werden, wurde der t-Test für unverbundene Stichproben herangezogen.

Die Prüfung des Einflusses der $[\text{Cl}]_{\text{e}}$ -Verminderung bei 148, 68 und 40 mM/l Natrium auf LVP, Q_{O_2} und Wirkungsgrad erfolgte durch Anwendung der einfachen Regressionsanalyse. Ein statistisch signifikantes Ergebnis wurde bei Erreichen von $\alpha < 5 \%$ angenommen.

III. ERGEBNISSE

1. Verminderung der extrazellulären Natriumkonzentration

a) Die Wirkung des Natriumaustausches gegen Cholin

Der Reduktion von Natrium in der Pertusionslösung von 148 mM/l der Kontrolltyrode auf 68 mM/l durch isoosmolaren Ersatz mit Cholinchlorid folgte ein geringer Anstieg des intraventrikulären Druckes (LVP) von $26 \pm 3,7$ mm Hg des Ausgangswertes auf $34 \pm 3,7$ mm Hg um 30 %, der sich aber als nicht statistisch signifikant erwies ($p > 0.05$) (Abb. 2 und Tab. 3).

Erst bei stärkerer $[\text{Na}]_o$ -Reduktion ergab sich ein statistisch signifikanter Anstieg des LVP. Wurde die Natriumkonzentration des Perfusates auf 40 mM/l verringert, so stieg die Kontraktionskraft von $26,5 \pm 3,3$ mm Hg auf $52,9 \pm 4,3$ mm Hg um 100 % ($p < 0.05$), bei Natriumverminderung auf 28 mM/l von $25,5 \pm 3,3$ mm Hg auf $59,3 \pm 2,7$ mm Hg sogar um 132 % der Kontrolle an ($p < 0.01$) (Abb. 2 und Tab. 3).

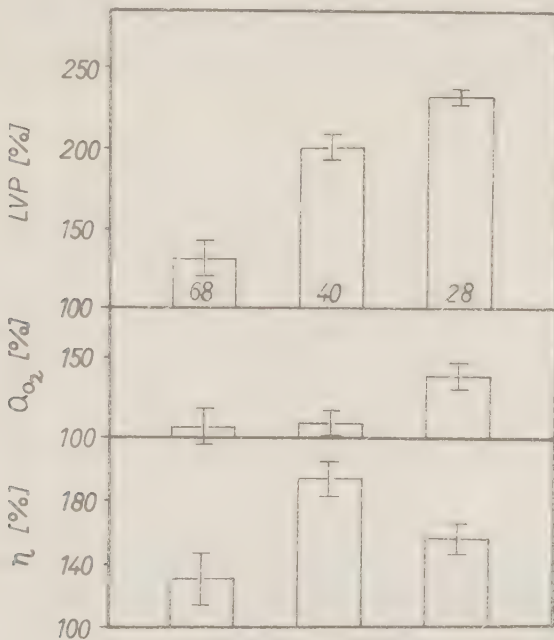


Abb. 2 Graphische Darstellung der Abhängigkeit des intraventrikulären Druckes (LVP), des Sauerstoffverbrauches (Q_{O_2}) und des Wirkungsgrades (η , jeweils in % der Kontrolle) von der extrazellulären Natriumkonzentration (68, 40, 28 mM/l). Dargestellt sind die Mittelwerte und deren mittlere Abweichungen ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$).

	n	LVP [mm Hg]	Q_{O_2} [μ l/g FG/min]	η [mm Hg/ μ l]
Kontrolle	17	26 $\pm$ 3,7	63,6 $\pm$ 6,6	0,43 $\pm$ 0,07
68 mM/l Na		34 $\pm$ 3,7	67,5 $\pm$ 7,2	0,56 $\pm$ 0,09
Kontrolle	10	26,5 $\pm$ 3,3	70,8 $\pm$ 5,1	0,38 $\pm$ 0,04
40 mM/l Na		52,9 $\pm$ 4,3	75,9 $\pm$ 6,3	0,72 $\pm$ 0,08
Kontrolle	8	25,5 $\pm$ 3,3	56,3 $\pm$ 6,5	0,52 $\pm$ 0,11
28 mM/l Na		59,3 $\pm$ 2,7	78 $\pm$ 6,4	0,8 $\pm$ 0,08

Tab. 3 Mittelwerte und deren mittlere Abweichungen ($\bar{x} \pm s_x$) des LVP (in mm Hg, Q_{O_2} (in μ l/g FG/min) und η (in mm Hg/ μ l O_2) bei $[Na]_e$ -Reduktion von 148 mM/l (Kontrolle) auf 68, 40 und 28 mM/l. n gibt die Anzahl unabhängiger Versuche an.

Die Anstiegsgeschwindigkeit der Kontraktion (LV dp/dt max) lag absolut bei allen Versuchen jeweils etwa 50 % höher als die Erschlaffungsgeschwindigkeit (LV dp/dt min), währenddessen die Anstiegszeit (TPT) der Kontraktion um die Hälfte kleiner war als die Erschlaffungszeit (RT) (Tab. 4).

	n	LV dp/dt max	LV dp/dt min	TPT	RT
Kontrolle	17	449,2 $\pm$ 85,7	264,4 $\pm$ 41,2	119,9 $\pm$ 3,5	183 $\pm$ 3,6
68 mM/l Na		511,2 $\pm$ 74,9	330 $\pm$ 35,5	128,1 $\pm$ 2,5	180,1 $\pm$ 2,8
Kontrolle	10	389,4 $\pm$ 42,1	285,9 $\pm$ 33,9	122,2 $\pm$ 1,3	182,2 $\pm$ 1,2
40 mM/l Na		688,9 $\pm$ 39,1	475,1 $\pm$ 42,9	127,3 $\pm$ 1,7	182 $\pm$ 1,8
Kontrolle	8	371,9 $\pm$ 39,6	241,3 $\pm$ 23,8	122,3 $\pm$ 6,1	185 $\pm$ 7,3
28 mM/l Na		832,5 $\pm$ 46,3	567,5 $\pm$ 39,4	117,3 $\pm$ 2	182 $\pm$ 6,2

Tab. 4 Mittelwerte und deren mittlere Abweichungen ($\bar{x} \pm s_x$) der Kontraktions- (LV dp/dt max) und Erschlaffungsgeschwindigkeit (LV dp/dt min, in mm Hg/sec) und der zugehörigen Zeiten (TPT bzw. RT, in msec) bei $[Na]_e$ -Reduktion von 148 mM/l (Kontrolle) auf 68, 40 und 28 mM/l. n gibt die Anzahl unabhängiger Versuche an.

Diese Relationen veränderten sich unter dem Einfluß der $[Na]_e$ -Reduktion nicht auffällig.

Erst der $[Na]_e$ -Verminderung auf 40 mM/l folgte eine statistisch signifikante Erhöhung ($p < 0.05$) sowohl der Anstiegs- als auch der Erschlaffungsgeschwindigkeit um jeweils etwa 75 % der Kontrolle, dagegen erwies sich nach geringerer $[Na]_e$ -Reduktion auf 68 mM/l der Anstieg der LV dp/dt max um etwa 20 % des Ausgangswertes als noch nicht signifikant ($p < 0.05$) (Tab. 4). Diese Veränderungen zeigten sich deutlich konzentrationsabhängig, indem durch die sehr starke Natriumverringerung auf 28 mM/l eine weitere Zunahme sowohl der Kontraktions- als auch der Erschlaffungsgeschwindigkeit um etwa 130 % des Ausgangswertes erfolgte (Tab. 4). Auch im Bereich der sehr stark verminderten extrazellulären Natriumkonzentration wurde der zeitliche Ablauf der Kontraktion nicht auffällig verändert (Tab. 4).

Im Gegensatz zum intraventrikulären Druck stieg der Sauerstoffverbrauch erst bei Reduktion der $[Na]_e$ auf 28 mM/l von $56,3 \pm 6,5 \mu\text{l/g FG/min}$ auf $78 \pm 6,4 \mu\text{l/g FG/min}$ um 38 % statistisch signifikant an ($p < 0.05$) (Abb. 2 und Tab. 3). Dagegen zeigte sich eine Dissoziation zwischen LVP und Q_{O_2} bei Verminderung der $[Na]_e$ auf 68 bzw. 40 mM/l. Im Gegensatz zum LVP wurde der Q_{O_2} zunächst unverändert gefunden, denn die geringe Zunahme des Sauerstoffverbrauchs bei $[Na]_e$ -Reduktion auf 40 bzw. 68 mM/l von $70,8 \pm 5,1 \mu\text{l/g FG/min}$ der Kontrolle auf $75,9 \pm 6,3 \mu\text{l/g FG/min}$ um 8 %, bzw. von $63,6 \pm 6,6 \mu\text{l/g FG/min}$ auf $67,5 \pm 7,2 \mu\text{l/g FG/min}$ um 6 % der Kontrolle erwies sich als statistisch nicht signifikant ($p > 0.05$) (Abb. 2 und Tab. 3).

Der Wirkungsgrad (η) nahm mit fallender Natriumkonzentration der Perfusionslösung zu (Abb. 2 und Tab. 3). Es zeigte sich, daß der relativ größte Anstieg des Wirkungsgrades bei $[Na]_e$ -Reduktion auf 40 mM/l von $0,38 \pm 0,04 \text{ mm Hg}/\mu\text{l}$ auf $0,73 \pm 0,08 \text{ mm Hg}/\mu\text{l}$ um 92 % der Kontrolle erfolgte. Sowohl bei geringerer $[Na]_e$ -Verminderung auf 60 mM/l als auch bei größerer auf 28 mM/l zeigte der Anstieg von η um 30 % bzw. sogar 54 % der Kontrolle keine statistisch signifikante Veränderung ($p > 0.05$) (Abb. 2).

b. Die Wirkung des Natriumaustausches gegen Lithium

Wurde bei verminderter Natriumkonzentration (68 bzw. 28 mM/l) die Konzentration von Lithium in der Perfusionslösung schrittweise erhöht, so trat in Abhängigkeit von der $[Li]_e$ ein Abfall des LVP auf (Abb. 3).

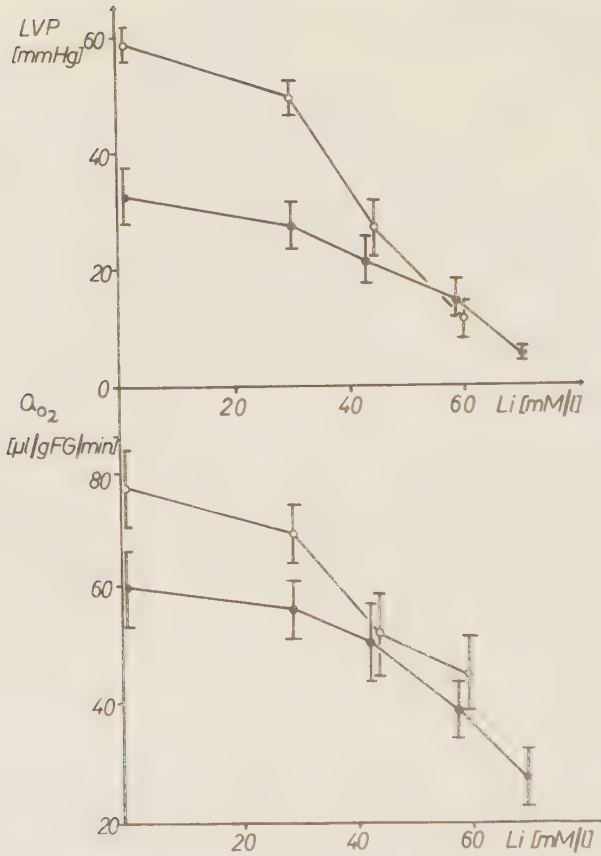


Abb. 3 Graphische Darstellung des Einflusses der $[Li]_e$ -Erhöhung (auf der Abszisse in mM/l) auf LVP und Q_{O_2} (auf der Ordinate in mm Hg bzw. μ l/g FG/min) bei verschiedenen $[Na]_e$ (28 mM/l: offene Kreise, $n = 8$; 68 mM/l: ausgezogene Kreise, $n = 8$). Dargestellt sind die Mittelwerte und deren mittlere Abweichungen ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$).

Der Einfluß des Lithiums war dabei umso größer, je geringer die $[Na]_e$ war. Erfolgte bei erstmaligem Lithiumzusatz in der Perfusionslösung (30 mM/l) bei 28 und 68 mM Na/l noch ein annähernd gleichstarker Abfall der Kontraktionskraft von $59,3 \pm 2,7$ mm Hg auf $49,3 \pm 2,4$ mm Hg, bzw. von $32,9 \pm 4,9$ mm Hg auf $27,4 \pm 4,1$ mm Hg um etwa 20 %, so war

die Abnahme des LVP unter dem Einfluß weiter steigender $[Li]_e$ (28 mM/l. deutlich stärker als bei höherer (68 mM/l) (Abb. 3). Schon auf der Stufe der Lithiumkonzentration 45 mM/l bestand hinsichtlich des intraventrikulären Druckes zwischen beiden extrazellulären Natriumkonzentrationen (68 bzw. 28 mM/l) kein statistisch signifikanter Unterschied mehr ($p > 0.05$) (Abb. 3), da bei 28 mM Na/l eine Abnahme des LVP um 54 % auf $27 \pm 4,8$ mm Hg, bei 68 mM Na/l jedoch nur ein Abfall um 36 % auf $20,8 \pm 3,9$ mm Hg erfolgte. Wurde die Lithiumkonzentration des Perfusates noch weiter erhöht (60 mM/l), so lag der intraventrikuläre Druck nach einer Abnahme um 81 % des Ausgangswertes mit $11,1 \pm 3,6$ mm Hg bei 28 mM Na/l sogar absolut geringfügig tiefer als bei 68 mM Na/l, da hier nur ein Abfall um 61 % auf $13,5 \pm 3$ mm Hg erfolgte (Abb. 3). Bei anschließender Steigerung der $[Li]_e$ auf 75 mM/l folgten die Herzpräparate nach $[Na]_e$ -Reduktion auf 28 mM/l nicht mehr der elektrischen Reizung und wurden nach einer kurzzeitigen Phase spontanen Schlagrhythmusess asystolisch.

Unter dem Einfluß der Lithiumernennung in der Perfusionslösung erfolgte in Übereinstimmung zum LVP eine Veränderung der Kontraktionsgeschwindigkeit (Tab. 5).

Na	Li	n	LV dp/dt max	LV dp/dt min	TPT	RT
	Kontrolle		832,5 $\pm$ 46,3	567,5 $\pm$ 39,4	117,3 $\pm$ 2	182 $\pm$ 6,2
	30		700,6 $\pm$ 41,5	461,3 $\pm$ 35,5	115,8 $\pm$ 2,5	175,3 $\pm$ 3,1
28	45	8	368,1 $\pm$ 69,5	245 $\pm$ 33	118,3 $\pm$ 2,7	172,8 $\pm$ 3,2
	60		151,3 $\pm$ 47,8	102,3 $\pm$ 33,5	118,3 $\pm$ 10,1	164 $\pm$ 10,9
	Kontrolle		510,3 $\pm$ 82,2	319,4 $\pm$ 45,5	127,5 $\pm$ 2,3	178,5 $\pm$ 2,2
	30		414,6 $\pm$ 57,2	259 $\pm$ 37	126,3 $\pm$ 2,8	178,8 $\pm$ 2,9
	45		288,1 $\pm$ 40,8	198,3 $\pm$ 37,4	124,8 $\pm$ 1,9	176,8 $\pm$ 3,2
68	60	8	181,7 $\pm$ 36,3	130,7 $\pm$ 29,5	122,6 $\pm$ 3,4	172,3 $\pm$ 3,5
	70		75,4 $\pm$ 13,4	51,2 $\pm$ 11,8	115,7 $\pm$ 4,7	158,7 $\pm$ 9,3

Tab. 5 Mittelwerte und deren mittlere Abweichungen ($\bar{x} \pm s.$) der Kontraktions- (LV dp/dt max) und Erschaffungsgeschwindigkeit (LV dp/dt min, in mm Hg/sec) und der zugehörigen Zeiten (TPT bzw. RT, in msec) in Abhängigkeit von der extrazellulären Lithiumkonzentration (Li, in mM/l) bei einer Natriumkonzentration der Perfusionslösung (Na) von 68 bzw. 28 mM/l (Kontrolle, 0 mM/l Li). n gibt die Anzahl unabhängiger Versuche an.

Der beim ersten Lithiumzusatz auf 30 mM/l noch bestehende statistisch signifikante Unterschied zwischen den LV dp/dt max beider $[Na]_e$ (700,6 $\pm$ 41,5 mm Hg/sec bei 28 mM Na gegenüber 414,6 $\pm$ 57,2 mm Hg/sec bei 68 mM Na) ging während weiterer $[Li]_e$ -Steigerung verloren, da die Geschwindigkeit der Konzentration bei geringerer $[Na]_e$ (28 mM/l) wesentlich stärker abnahm als bei höherem Natriumgehalt (68 mM/l) der Versuchslösung (Tab. 5). Wurde die $[Li]_e$ auf 60 mM/l erhöht, so betrug die Anstiegsgeschwindigkeit der Kontraktion bei 28 mM Na/l nur noch 151,3 $\pm$ 47,8 mm Hg/sec und bei 68 mM Na/l 181,7 $\pm$ 36,3 mm Hg/sec, die Erschlaffungsgeschwindigkeit fiel auf 102,3 $\pm$ 33,5 mm Hg/sec bzw. 130,7 $\pm$ 29,5 mm Hg/sec (Tab. 5). Bei stärkerer $[Na]_e$ -Reduktion (28 mM/l) bedeutete dies einen Abfall auf 18 %, bei geringerer (68 mM/l) eine Abnahme auf etwa 40 % des Ausgangswertes. Im Gegensatz zu der Geschwindigkeit der Kontraktion erfuhr der zeitliche Ablauf des Kontraktionsvorganges während des Cholinaustausches gegen Lithium keine auffällige Veränderung (Tab. 5).

Ebenso wie LVP und Kontraktionsgeschwindigkeit nahm auch der Sauerstoffverbrauch unter dem Einfluß des Lithiums umso stärker ab, je geringer die $[Na]_e$ war (Abb. 3). Schon auf der ersten Lithiumkonzentrationsstufe (30 mM/l) bestand hinsichtlich des Q_{O_2} kein statistisch signifikanter Unterschied ($p > 0.05$) zwischen beiden Natriumkonzentrationen (28 bzw. 68 mM/l) mehr (Abb. 3). Bei 60 mM Li/l betrug der Q_{O_2} bei 28 mM Na/l 45,6 $\pm$ 6,3 μ l/g FG, bei 68 mM Na/l nur noch 38,2 $\pm$ 5,8 μ l/g FG, was eine Abnahme um 41 % bzw. 38 % des Ausgangswertes bedeutete (Abb. 3).

Da der Sauerstoffverbrauch unter dem Einfluß der $[Li]_e$ -Steigerung relativ geringer abnahm als der LVP, war eine Verschlechterung des Wirkungsgrades zu beobachten (Abb. 4).

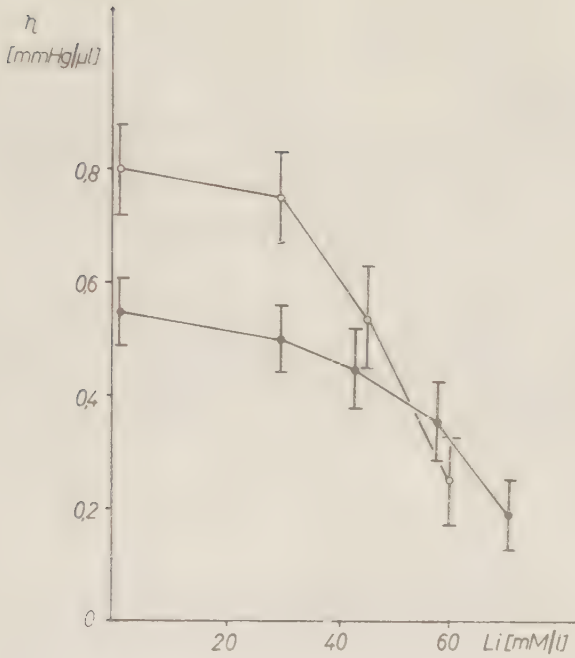


Abb. 4 Graphische Darstellung des Einflusses der $[i]_e$ -Erhöhung (auf der Abszisse in mM/l) auf den Wirkungsgrad (η , auf der Ordinate in mm Hg/ μ l O_2) bei verschiedenen Na (28 mM/l: offene Kreise, $n = 8$; 68 mM/l: ausgezogene Kreise, $n = 8^e$). Dargestellt sind die Mittelwerte und deren mittlere Abweichungen ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$).

Beim Vergleich der nach Veraschung der Herzpräparate photometrisch bestimmten intrazellulären Elektrolytkonzentrationen fiel folgendes auf (Abb. 5 und Tab. 6).

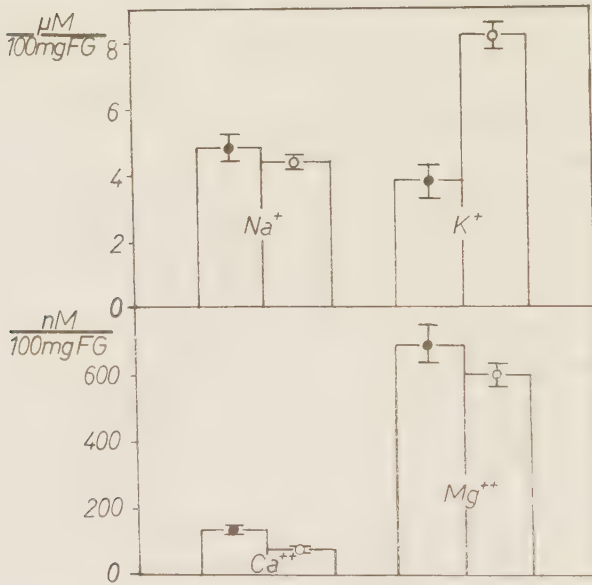


Abb. 5 Graphische Darstellung der intrazellulären Konzentrationen von Na^+ , K^+ (in $\mu\text{M}/100\text{ mg FG}$), Ca^{++} und Mg^{++} (in $\text{nM}/100\text{ mg FG}$) in Abhängigkeit vom Natriumersatz der Perfusionslösung durch Lithium (ausgezogene Kreise) und Saccharose (offene Kreise) bei $[\text{Na}]_e = 68\text{ mM/l}$. Dargestellt sind die Mittelwerte und deren mittlere Abweichungen ($\bar{x} \pm s_x$). Die genauen Zahlenwerte sind in Tab. 6 wiedergegeben.

	Lithium	n	Saccharose	n
Na ⁺	4,8 ± 0,4	8	4,4 ± 0,2	9
K ⁺	3,8 ± 0,5		8,2 ± 0,4	
Ca ⁺⁺	135 ± 15		74 ± 4	
Mg ⁺⁺	689 ± 60		598 ± 34	

Tab. 6 Mittelwerte und deren mittlere Abweichungen ($\bar{x} + s_{\bar{x}}$) der intrazellulären Konzentrationen von Na⁺, K⁺ (in $\mu\text{M}/100 \text{ mg FG}$), ⁴⁵Ca⁺⁺ und Mg⁺⁺ (in nM/100 mg FG) bei teilweisem $[\text{Na}]_e$ -Ersatz (68 mM/l Na) durch Lithium bzw. Saccharose.
n gibt die Anzahl unabhängiger Versuche an.

Wurde Natrium durch Lithium ersetzt, so war die intrazelluläre Kaliumkonzentration weniger als halb so groß, die $[\text{Ca}]_i$ dagegen etwa 80 % größer als bei Austausch des Natriums gegen Saccharose. Hinsichtlich des intrazellulären Gehaltes von Natrium und Magnesium war kein statistisch auffälliger Unterschied ($p > 0.05$) zwischen Lithium und Saccharose feststellbar.

2. Verminderung der extrazellulären Chloridkonzentration

a) Die Wirkung des Chloridaustausches gegen Acetat und Saccharose bei Variation der $[\text{Na}]_e$

Unter dem Einfluß des abnehmenden Chloridgehaltes der Perfusionslösung erfolgten sowohl signifikante qualitative als auch quantitative Veränderungen des intraventrikulären Druckes zwischen den Natriumkonzentrationen 148, 68 und 40 mM/l (Abb. 6).

1. Bei hoher $[\text{Na}]_e$ fiel der LVP mit sinkender Chloridionenkonzentration von $29,2 \pm 1,3 \text{ mm Hg}$ auf $12 \pm 1 \text{ mm Hg}$ um 60 % der Kontrolle ab ($p < 0.05$).
2. Dieser Abfall war bei 68 mM Na/l nicht mehr zu beobachten. Hier veränderte sich die Kontraktionskraft gegenüber dem Ausgangswert nicht signifikant ($p > 0.05$).
3. Dagegen erfolgte ein Anstieg des LVP bei 40 mM Na/l von $52,9 \pm 4,3 \text{ mm Hg}$ auf $85,1 \pm 10,6 \text{ mm Hg}$ um 60 % ($p < 0.05$).

Wie bei den Versuchen, in denen Cholin durch Lithium ersetzt wurde, blieb auch hier das

Verhältnis von etwa 3:2 zwischen $LV\ dp/dt\ max$ und $LV\ dp/dt\ min$ unverändert. Ebenso blieb die RT um etwa die Hälfte größer als die TPT (Tab. 7).

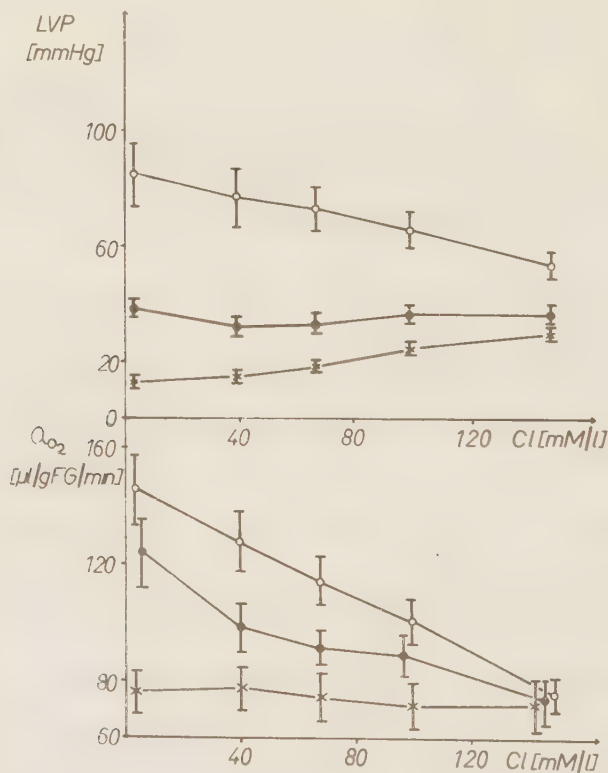


Abb. 6 Graphische Darstellung des Einflusses der $[Cl]^-_e$ -Reduktion (auf der Abszisse in mM/l) auf LVP und Q_{O_2} (auf der Ordinate in mm Hg bzw. $\mu l/g\ FG/min$) bei verschiedenen $[Na]^+_e$ (148 mM/l: Kreuze, $n = 8$; 68 mM/l: ausgezogene Kreise, $n = 9$; 40 mM/l: offene Kreise, $n = 10$). Dargestellt sind die Mittelwerte und deren mittlere Abweichungen ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$).

Na	Cl	n	LV dp/dt max	LV dp/dt min	TPT	RT
	Kontrolle		511,9 ± 30	285,6 ± 19,5	111 ± 7,9	194 ± 5,8
148	100	8	437,5 ± 27,8	227,3 ± 13,1	112 ± 6,2	187,3 ± 3,4
	68		330,9 ± 30,1	185,9 ± 10,6	106,5 ± 6,2	187,3 ± 6,1
	40		240 ± 22,1	142,9 ± 12,8	115,5 ± 4,9	190,5 ± 4,4
	0		185 ± 13,7	111,3 ± 9,5	114,3 ± 3,8	190,3 ± 3,1
68	Kontrolle		512,2 ± 67,5	340,6 ± 25,4	128,7 ± 2,7	182,2 ± 3,3
	100	9	498,9 ± 68,6	325,6 ± 28,3	131,8 ± 3	180,7 ± 2,8
	68		437,2 ± 49,8	299,4 ± 25,2	132,9 ± 2,5	177,8 ± 2,8
	40		425 ± 44,1	308,9 ± 30	130,9 ± 4	177,6 ± 3,3
	0		475,6 ± 47,9	403,9 ± 35,7	119,1 ± 3,2	184 ± 4,6
40	Kontrolle		688,9 ± 39,1	475,1 ± 42,9	127,3 ± 1,7	182 ± 1,8
	100	10	811,1 ± 69,8	562,8 ± 57,4	129,6 ± 1,8	185,6 ± 2,3
	68		970 ± 100,6	667,8 ± 71,1	124 ± 2,3	183,3 ± 2,7
	40		1195,6 ± 130,9	830,6 ± 94	119 ± 2,2	188 ± 3
	0		1362,5 ± 182,5	1050,8 ± 145,6	110,3 ± 1,9	170,8 ± 5,2

Tab. 7 Mittelwerte und deren mittlere Abweichungen ($\bar{x} \pm s_x$) der Kontraktions- (LV dp/dt max) und Erschlaffungsgeschwindigkeit (LV dp/dt min, in mm Hg/sec) und der zugehörigen Zeiten (TPT bzw. RT, in msec) in Abhängigkeit von der extrazellulären Chloridkonzentration (Cl, in mM/l) bei einer Natriumkonzentration der Perfusionslösung (Na) von 148, 68 und 40 mM/l (Kontrolle, 148 mM/l Cl).
n gibt die Anzahl unabhängiger Versuche an.

Wurde die Chloridkonzentration in der Perfusionslösung schrittweise auf 0 verringert, stiegen bei 40 mM Na/l sowohl Anstiegs- als auch Erschlaffungsgeschwindigkeit auf etwa 200 % des Ausgangswertes an ($p < 0.05$); dagegen ergab sich bei 68 mM Na/l keine auffällige Veränderung (Tab. 7). Betrug die Natriumkonzentration des Perfusates 148 mM/l, fielen sowohl LV dp/dt max als auch LV dp/dt min bei vollständigem Chloridersatz durch Acetat auf etwa 38 % der Kontrolle ab (Tab. 7).

Der zeitliche Ablauf der Kontraktion veränderte sich während der $[Cl]_e$ -Reduktion weder innerhalb eines noch zwischen den Natriumkonzentrationen (148, 68, 40 mM/l) statistisch auffällig ($p < 0.05$) (Tab. 7).

Im Gegensatz zum LVP erfolgte in allen drei Versuchsgruppen (148, 68, 40 mM Na/l) unter dem Einfluß der $[Cl]_e$ -Verminderung eine Zunahme des Q_{O_2} (Abb. 6). Bei vollständigem Ersatz der $[Cl]_e$ betrug der Anstieg des Sauerstoffverbrauches bei 148 mM Na/l 7 % der Kontrolle, obwohl zur selben Zeit der intraventrikuläre Druck auf 40 % abnahm. War die $[Na]_e$ auf 68 mM/l reduziert, zeigte sich eine Zunahme des Q_{O_2} um maximal 76 % des Ausgangswertes, wobei die Kontraktionskraft unverändert blieb. Betrug die Natriumkonzentration des Perfusates nur 40 mM/l, stieg der Sauerstoffverbrauch mit zunehmendem LVP um etwa 94 % des Kontrollwertes an.

Unter dem Einfluß der $[Cl]_e$ -Verminderung erfolgte bei allen drei Versuchsgruppen (148, 68, 40 mM Na/l) eine Verschlechterung des Wirkungsgrades (Abb. 7).

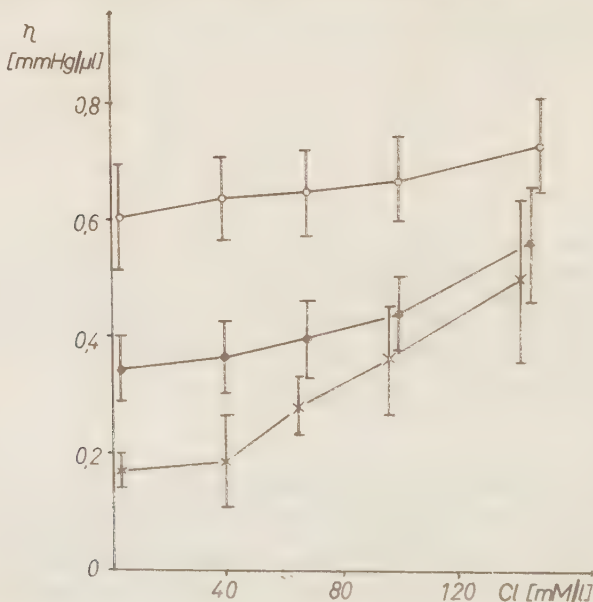


Abb. 7 Graphische Darstellung des Einflusses der $[Cl]_e$ -Reduktion (auf der Abszisse in mM/l) auf den Wirkungsgrad (η , auf der Ordinate in mm Hg/ μ l O_2) bei verschiedenen $[Na]_e$ (148 mM/l: Kreuze, $n = 8$; 68 mM/l: ausgezogene Kreise, $n = 9$; 40 mM/l: offene Kreise, $n = 10$). Dargestellt sind die Mittelwerte und deren mittlere Abweichungen ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$).

Die Abnahme von η war umso geringer, je niedriger die Natriumkonzentration der Perfusionslösung war. Entsprechend der von der $[\text{Na}]_e$ abhängigen unterschiedlichen Wirkung der Chloridreduktion auf LVP und Q_{O_2} , fiel der Wirkungsgrad mit sinkendem intraventrikulären Druck und leicht ansteigendem Sauerstoffverbrauch bei 148 mM Na/l (Abb. 7). Dagegen nahm er bei $[\text{Na}]_e$ -Reduktion auf 68 mM/l mit unveränderter Kontraktionskraft und stärker steigendem Q_{O_2} ab. Betrug die $[\text{Na}]_e$ nur noch 40 mM/l, war ein Abfall des Wirkungsgrades mit steigendem LVP, aber relativ stärker zunehmenden Q_{O_2} unter dem Einfluß der $[\text{Cl}]_e$ -Verringerung zu beobachten (Abb. 7).

- b) Die Wirkung des Chloridaustausches gegen Acetat und Saccharose bei Variation der $[\text{Ca}]_e$

Bei Verdoppelung der Calciumkonzentration in der Perfusionslösung von 0,9 auf 1,8 mM/l bei gleichzeitiger Reduzierung der $[\text{Na}]_e$ von 148 auf 40 mM/l stieg der intraventrikuläre Druck von $32,3 \pm 2,1$ mm Hg auf $103,4 \pm 5,1$ mm Hg um 220 % gegenüber der Kontrolle an (Tab. 8).

	n	LVP [mm Hg]	Q_{O_2} [μ l/g FG/min]	η [mm Hg/ μ l]
Kontrolle	7	$32,3 \pm 2,1$	$48,3 \pm 5$	$0,75 \pm 0,14$
40 mM/l Na		$103,4 \pm 5,1$	$86,9 \pm 4,5$	$1,2 \pm 0,07$

Tab. 8 Mittelwerte und deren mittlere Abweichungen ($\bar{x} \pm s_x$) des LVP (in mm Hg), Q_{O_2} (in μ l/g FG/min) und η (in mm Hg/ μ l O_2) bei $[\text{Na}]_e$ -Reduktion von 148 mM/l (Kontrolle, 0,9 mM/l Ca) auf 40 mM/l bei $[\text{Ca}]_e = 1,8$ mM/l. n gibt die Anzahl unabhängiger Versuche an.

Im Vergleich zu einer $[\text{Ca}]_e$ von 0,9 mM/l betrug der Anstieg noch 120 % (Abb. 2, Tab. 3). Während der $[\text{Cl}]_e$ -Verminderung erfolgte eine weitere Zunahme des LVP, der bei vollständigem Ersatz des Chlorides in der Versuchslösung $141 \pm 8,6$ mm Hg erreichte und damit etwa 38 % höher als der Ausgangswert lag (Abb. 8).

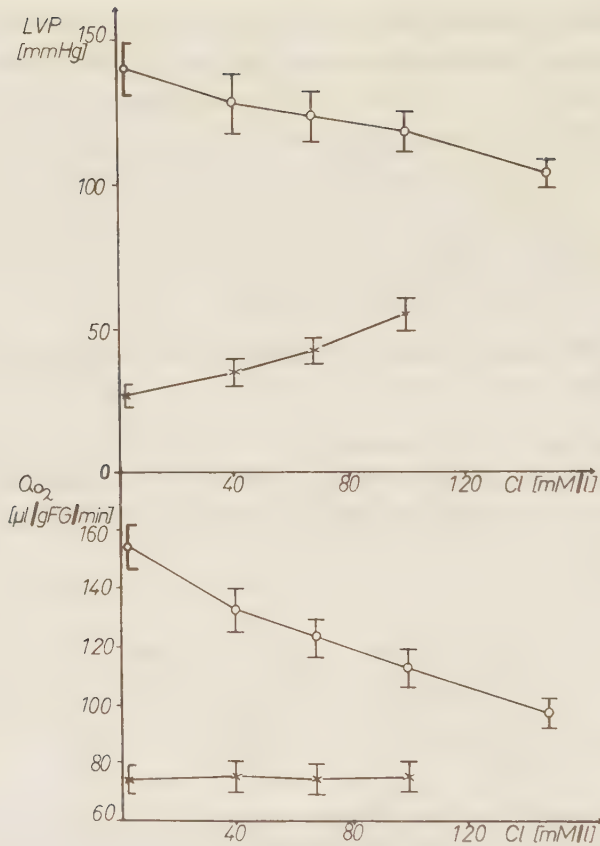


Abb. 8 Graphische Darstellung des Einflusses der $[Cl]_e$ -Reduktion (auf der Abszisse in mM/l) auf LVP und Q_{O_2} (auf der Ordinate in mm Hg bzw. $\mu l/g FG/min$) bei verschiedenen $[Na]_e$ (148 mM/l: Kreuze, $n = 8$; 40 mM/l: Kreise, $n = 7$) und $[Ca]_e = 1,8$ mM/l. Dargestellt sind die Mittelwerte und deren mittlere Abweichungen ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$).

Diese Steigerung der Kontraktionskraft verlief parallel ($p < 0.05$) zu dem Anstieg des LVP bei 0,9 mM Ca/l, absolut war der intraventrikuläre Druck bei höherer $[Ca]_e$ (1,8 mM/l) indessen etwa 80 % größer als bei niedrigerem Calciumgehalt (0,9 mM/l) des Perfusates (Abb. 6 und 8).

Betrag die Natriumkonzentration der Versuchslösung 148 mM/l, erfolgte bei Erhöhung

der $[Ca]_e$ auf 1,8 mM/l eine Zunahme des intraventrikulären Druckes um etwa 125 % gegenüber 0,9 mM Ca/l (Abb. 6 und 8). Unter dem Einfluß der $[Cl]_e$ -Reduktion war der Abfall des LVP bei 1,8 mM Ca/l jedoch nur geringfügig stärker als bei 0,9 mM Ca/l ($p < 0.05$) (Abb. 6 und 8).

Wurde die Natriumkonzentration der Perfusionslösung auf 40 mM/l reduziert bei gleichzeitiger $[Ca]_e$ -Erhöhung auf 1,8 mM/l, stiegen LV dp/dt max und LV dp/dt min auf je etwa 300 % der Kontrollwerte an (Tab. 9).

	n	LV dp/dt max	LV dp/dt min	TPT	RT
Kontrolle	7	476,4 ± 28,3	331,4 ± 24,6	119,7 ± 2,5	186,9 ± 1,4
40 mM/l Na		1415,7 ± 71,1	1064,3 ± 43,4	116,9 ± 1,2	190,9 ± 1,9

Tab. 9 Mittelwerte und deren mittlere Abweichungen ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$) der Kontraktions- (LV dp/dt max) und Erschlaffungsgeschwindigkeit (LV dp/dt min) (in mm Hg/sec) und der zugehörigen Zeiten (TPT bzw. RT) (in msec) bei $[Na]_e$ -Reduktion von 148 mM/l (Kontrolle, 0,9 mM/l Ca) auf 40 mM/l bei $[Ca]_e = 1,8$ mM/l. n gibt die Anzahl unabhängiger Versuche an.

Dieser Anstieg bedeutete zugleich eine Zunahme um 122 % gegenüber 0,9 mM Ca/l (Tab. 4). Dagegen lag die Geschwindigkeit der Kontraktion bei 1,8 mM Ca/l und 148 mM Na/l nur etwa 100 % höher als bei niedrigerer $[Ca]_e$ (0,9 mM/l) (Tab. 4 und 10).

Unter dem Einfluß der $[Cl]_e$ -Reduktion zeigte die Kontraktionsgeschwindigkeit bei 1,8 mM Ca/l gleiches Verhalten wie bei 0,9 mM Ca/l, indem bei hoher $[Na]_e$ (148 mM/l) eine Abnahme, bei niedrigerer Natriumkonzentration der Perfusionslösung (40 mM/l) eine Zunahme derselben erfolgte (Tab. 7 und 10). Auch hinsichtlich der Kontraktionszeit erfolgte keine auffällige Veränderung zwischen beiden extrazellulären Calciumkonzentrationen (Tab. 7 und 10).

Darüber hinaus war der Verlauf des Sauerstoffverbrauches in Abhängigkeit von der $[Cl]_e$ bei 1,8 mM Ca/l identisch mit dem Verhalten des Q_{O_2} bei 0,9 mM Ca/l (Abb. 6 und 8).

Na	Cl	n	LV dp/dt max	LV dp/dt min	TPT	RT
148	100	8	753,8 $\pm$ 99,5	537,5 $\pm$ 73,9	131,5 $\pm$ 4,1	182,8 $\pm$ 3
	68		538,1 $\pm$ 68,1	401,9 $\pm$ 57,3	134,8 $\pm$ 4,9	182 $\pm$ 3
	40		429,4 $\pm$ 59,8	320,6 $\pm$ 47,8	135,8 $\pm$ 4,5	179,8 $\pm$ 3,1
	0		331,4 $\pm$ 57,5	239,3 $\pm$ 42,5	132,9 $\pm$ 5	181,4 $\pm$ 3,9
Kontrolle			1415,7 $\pm$ 71,1	1064,3 $\pm$ 42,4	116,9 $\pm$ 1,2	190,9 $\pm$ 1,9
40	100	7	1741,4 $\pm$ 98,5	1128,6 $\pm$ 70,1	118,9 $\pm$ 1,6	192,6 $\pm$ 1,8
	68		1841,4 $\pm$ 145,3	1261,4 $\pm$ 112,8	114 $\pm$ 0,8	190,6 $\pm$ 2,6
	40		1922,9 $\pm$ 191,6	1438,6 $\pm$ 135,2	111,4 $\pm$ 1,2	181,7 $\pm$ 2,3
	0		2380 $\pm$ 170,3	1927,1 $\pm$ 143	105,1 $\pm$ 1,2	164 $\pm$ 3

Tab. 10 Mittelwerte und deren mittlere Abweichungen ($\bar{x} \pm s_x$) der Kontraktions- (LV dp/dt max) und Erschlaffungsgeschwindigkeit (LV dp/dt min, in mm Hg/sec) und der zugehörigen Zeiten (TPT bzw. RT, in msec) in Abhängigkeit von der extrazellulären Chloridkonzentration (Cl, in mM/l) bei einer Natriumkonzentration der Perfusionslösung (Na) von 148 40 mM/l (Kontrolle, 148 mM/l Cl) und $[Ca]_e = 1,8$ mM/l.
n gibt die Anzahl unabhängiger Versuche an.

Unter dem Einfluß der $[Ca]_e$ -Erhöhung von 0,9 auf 1,8 mM/l bei gleichzeitiger Natriumverminderung in der Perfusionslösung auf 40 mM/l erfolgte eine Zunahme des Wirkungsgrades um 64 % gegenüber der Kontrolle; damit war ein geringerer Anstieg als bei 0,9 mM Ca/l zu beobachten (Tab. 8). Die relative Verschlechterung des Wirkungsgrades resultierte aus dem unverhältnismäßig stärkeren Anstieg des Q_{O_2} bei 1,8 mM Ca/l um 80 % der Kontrolle gegenüber 8 % bei 0,9 mM Ca/l (Tab. 8). Der bei 1,8 mM Ca/l jedoch etwa 80 % größere η gegenüber niedrigerer $[Ca]_e$ (0,9 mM/l) ergab sich unter Berücksichtigung der verschieden hohen Ausgangswerte. In Abhängigkeit von der Verminderung der Chloridkonzentration in der Versuchslösung erfolgte bei 1,8 mM Ca/l und 40 mM Na/l ein etwas stärkerer Abfall des Wirkungsgrades als bei 0,9 mM Ca/l ($p < 0.05$) (Abb. 7 und 9).

Dagegen nahm bei hoher $[Na]_e$ (148 mM/l) der Wirkungsgrad unter dem Einfluß der $[Cl]_e$ -Reduktion bei 1,8 mM Ca/l parallel zu dem bei 0,9 mM Ca/l ab ($p < 0.05$) (Abb. 7 und 9).

In Abhängigkeit von der Kontraktionsgeschwindigkeit zeigte der Wirkungsgrad ein charakteristisches Verhalten. Er nahm mit größer werdender LV dp/dt max bis zu einem Maximum zu und fiel bei weiter ansteigender Kontraktionsgeschwindigkeit wieder ab (Abb. 10).

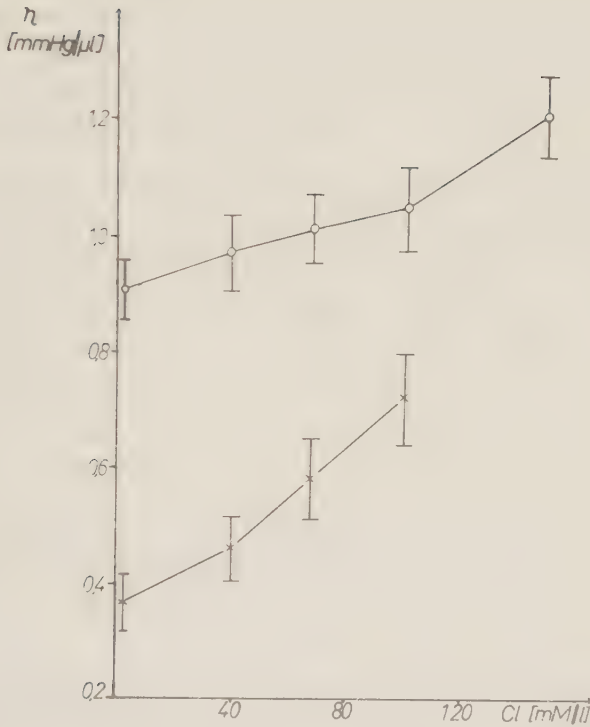


Abb. 9 Graphische Darstellung des Einflusses der $[Cl^-]$ -Reduktion (auf der Abszisse in mM/l) auf den Wirkungsgrad (η , auf der Ordinate in mm Hg/ μ l O_2) bei verschiedenen $[Na]$ (148 mM/l: Kreuze, $n = 8$; 40 mM/l: Kreise, $n = 7$) und $[Ca] = 1,8$ mM/l. Dargestellt sind die Mittelwerte und deren mittlere Abweichungen ($\bar{x} \pm s_x$).

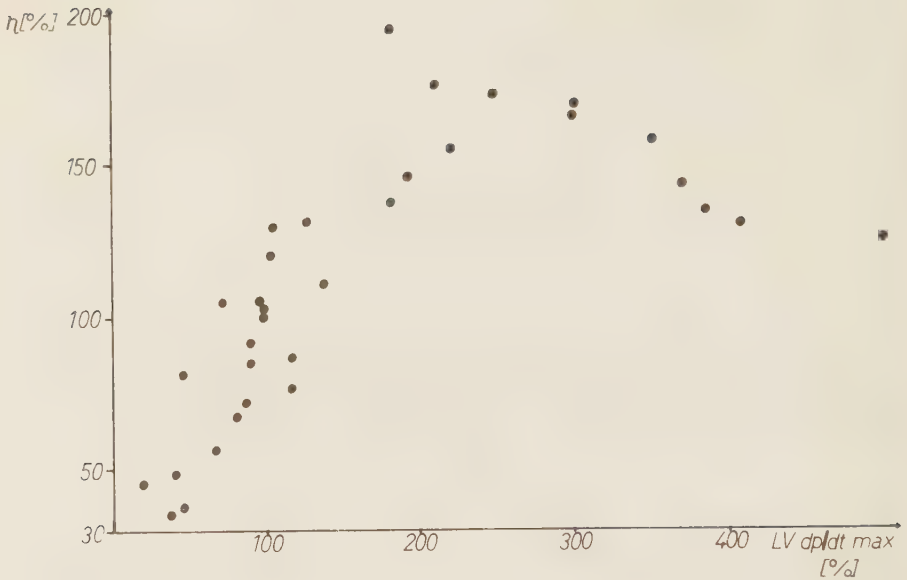


Abb. 10 Graphische Darstellung der Abhängigkeit des Wirkungsgrades (η , auf der Ordinate in % des Ausgangswertes) von der Kontraktionsgeschwindigkeit (LV dp/dt max, auf der Abszisse in % des Ausgangswertes) unter allen untersuchten Bedingungen (Na-Verminderung, Li-Erhöhung, Cl-Verminderung, Ca-Erhöhung).
Eingetragen sind die Mittelwerte ($\bar{x}$). Die Abweichungen der Mittelwerte ($s_{\bar{x}}$) wurden der Übersichtlichkeit wegen nicht dargestellt, sie sind den Tab. 3 und 8 und den Abb. 2, 4, 7 und 9 zu entnehmen.

Der Scheitelpunkt der Kurve lag bei einer LV dp/dt max von etwa 300 % des Kontrollwertes, wobei der maximal erreichte Wirkungsgrad ungefähr 170 % des Ausgangswertes erreichte.

IV. DISKUSSION

Schon lange ist bekannt, daß bei Reduktion der extrazellulären Natriumkonzentration ein Anstieg der Kontraktionskraft des Herzens erfolgt (WILBRANDT und KOLLER 1948; COSMOS and HARRIS 1960; ORKAND 1968; SCHOLZ 1969). Als Ursache dieses Effektes wurden im wesentlichen Veränderungen der Austauschvorgänge für Kationen am Herzen, insbesondere für Ca-Ionen, diskutiert.

In Übereinstimmung mit diesen Untersuchungen wurde auch in der vorliegenden Arbeit eine Zunahme des intraventrikulären Druckes gefunden; darüber hinaus konnte bei genauer Analyse des Kontraktionsablaufs eine ebenfalls konzentrationsabhängige Erhöhung der Kontraktionsgeschwindigkeit bei $[Na]_e$ -Reduktion beobachtet werden.

Wie WILBRANDT und KOLLER (1948), LÜTTGAU und NIEDERGERKE (1958) und REUTER (1974) zeigten, besteht zwischen Natrium- und Calciumionen ein antagonistischer Effekt auf die Kontraktionskraft des Herzmuskels, da sowohl $[Na]_e$ -Verminderung als auch $[Ca]_e$ -Erhöhung eine Zunahme des intraventrikulären Druckes bewirken. NIEDERGERKE (1963) und REUTER (1974) erklärten diese gegensätzliche Wirkung mit der Konkurrenz beider Kationen um einen gemeinsamen Membrancarrier, wobei ein vermutetes Carriermolekül entweder ein Ca-Ion oder zwei Na-Ionen von der Außen- zur Innenseite der Zellmembran transportieren soll. Daß die $[Na]_e$ -Reduktion die Calciumaufnahme in die Zelle steigert, wiesen auch BAKER et al. (1969) und ROSE und LOEWENSTEIN (1969) in Untersuchungen nach. Die einströmenden Ca-Ionen, deren Menge nach allgemeiner Auffassung allein nicht ausreichend ist, um eine Kontraktion auszulösen, setzen wahrscheinlich aus Speichern des sarkoplasmatischen Retikulums ein "Aktivatorcalcium" frei, das dann den Kontraktionsprozeß einleitet (NIEDERGERKE, HARRIS 1957; BEELER, REUTER 1972; EINWÄCHTER, HAAS, KERN 1972). Der Anstieg der $[Ca]_i$ und als Folge davon die Zunahme der Kontraktionskraft ist dabei umso größer, je geringer die $[Na]_e$ ist (LÜTTGAU, NIEDERGERKE 1958; COSMOS, HARRIS 1960; NIEDERGERKE 1963).

Nach Untersuchungen NIEDERGERKES am Froschherzen (1963) erfolgte ein Anstieg des intraventrikulären Druckes jedoch erst ab einer $[Na]_e$ -Verminderung auf 40 % der Normalkonzentration. In der vorliegenden Arbeit wurde eine Zunahme der Kontraktionskraft erst bei $[Na]_e$ -Reduktion auf 27 % beobachtet, wogegen nach Natriumverminderung auf 46 % der Norm noch kein statistisch signifikanter Anstieg des intraventrikulären Druckes zu er-

kennen war. Obwohl ein exakter Vergleich mit den Beobachtungen NIEDERGERKES (1963) nicht möglich ist, da zwischen den $[Na]_e$ -Reduktionen auf 27 % und 46 % der Normalkonzentration in der vorliegenden Arbeit keine weiteren Stufen der Natriumverminderung lagen und darüber hinaus bekanntlich morphologische Unterschiede zwischen Warm- und Kaltblüterherzen von Einfluß sind (Lit. WEBLER 1974), bedeutet dies dennoch eine gute Übereinstimmung. Dagegen trat nach anderen Untersuchungen (FREUND 1967) schon ab einer Natriumreduktion auf 75 % der Norm ein Anstieg der Kontraktionskraft ein.

Obwohl am Herzen die Energiebildung weitgehend auf aerobem Wege stattfindet (KREBS 1970), blieb in der vorliegenden Arbeit die Zunahme des Sauerstoffverbrauches bei $[Na]_e$ -Reduktion weit hinter dem Anstieg des LVP zurück. Dies deutet daraufhin, daß die Steigerung des intraventrikulären Druckes nicht durch eine Verbesserung der oxydativen Stoffwechselprozesse erfolgte. Während unter dem Einfluß der Natriumreduktion bis auf 40 mM/l noch gar kein statistisch signifikanter Anstieg des Q_{O_2} zu beobachten war, stieg der Sauerstoffverbrauch erst nach $[Na]_e$ -Verminderung auf 28 mM/l um 38 % des Kontrollwertes deutlich an. Infolgedessen ergab sich aus der ungünstigeren Relation zwischen LVP und Q_{O_2} bei 28 mM Na/l eine relativ geringere Zunahme des Wirkungsgrades als bei 40 mM Na/l; hier war nämlich die Steigerung des intraventrikulären Druckes nur unwesentlich, die des Q_{O_2} jedoch auffallend geringer als bei 28 mM Na/l. Die Zunahme des Wirkungsgrades unter diesen Bedingungen deutet daraufhin, daß der Anstieg der Kontraktionskraft primär durch die Aktivierung des Carriemechanismus in der Membran erfolgte. Die relativ geringere Verbesserung des Wirkungsgrades bei niedrigerer $[Na]_e$ läßt auch die Annahme zu, daß hier ein größerer Anteil der zur Verfügung stehenden Energie zur Aufrechterhaltung energieabhängiger Membranprozesse verwandt werden muß und daher ein verhältnismäßig kleinerer Betrag in mechanische Arbeit umgesetzt werden kann. Darüber hinaus ist bekannt, daß ein hoher Calciuminflux zur Entkoppelung der oxydativen Phosphorylierung führen kann (CHANCE 1965).

Übereinstimmend mit Ergebnissen FREUNDS (1967) erfolgte der Anstieg der Kontraktionsamplitude vor allem unter Zunahme der Anstiegsteilheit der Kontraktion, während die Kontraktionszeit nicht auffällig verändert wurde. Daß offensichtlich ein Zusammenhang zwischen Kontraktionsgeschwindigkeit und Wirkungsgrad besteht, zeigten Untersuchungen von KUSHMERICK und DAVIS (1969), nach denen der Wirkungsgrad bei steigender Kontraktionsgeschwindigkeit ein Maximum erreicht, danach aber wieder abfällt. Der relativ

geringere Anstieg des Wirkungsgrades bei 28 mM Na/l gegenüber 40 mM Na/l führt zu der Vermutung, daß bei stärkerer $[Na]_e$ -Reduktion die optimale Kontraktionsgeschwindigkeit überschritten wurde.

Wurde das für einen Teil des extrazellulären Natriums eingetauschte Cholin nun schrittweise gegen Lithium vermindert, erfolgte eine auffällige Abnahme der Kontraktionskraft, die umso größer wurde, je kleiner die $[Na]_e$ war.

Bekanntlich unterscheiden sich die Kationen Cholin und Lithium durch ihre unterschiedliche Fähigkeit, in die Zelle zu penetrieren; während für das Cholin die Zellmembran impermeabel ist, kann Lithium dieselbe passieren (KEYNES und SWAN 1959; WEIDMANN 1961; CARMELIET 1964). Wie Untersuchungen von KEYNES und SWAN (1959), JUDAH und AHMED (1963) und CARMELIET (1964) ergaben, werden die eingedrungenen Lithiumionen von der Zelle jedoch anders behandelt als das durch sie ersetzte Natrium, da sie im Gegensatz zu diesem nicht wieder aktiv hinausbefördert werden können. Auch SKOU (1965) kam zu dem Ergebnis, daß die Natriumpumpe intrazelluläres Lithium nicht in den ECR zurücktransportieren kann. Nach Untersuchungen von PLOEGER und DEN HERTOOG (1973) an quergestreiften Muskelfasern von Ratten und Befunden von CASTEELS et al. (1973) kommt es unter dem Einfluß von Lithium zumindest zu einer beträchtlichen Verminderung der Aktivität der Na-K-ATPase der Zellmembran. RANG und RITCHIE (1968) wiesen nach, daß Lithium nur etwa $\frac{1}{30}$ so wirksam in der Anregung des Transportmechanismus wie extrazelluläres Kalium ist. Als Ursache dafür wird eine kompetitive antagonistische Wirkung des Lithium- und Kaliumions auf den Carrier diskutiert (RANG und RITCHIE 1968; PLOEGER und DEN HERTOOG 1973). Nach der Meinung SKOUS (1957) und LANGERS (1966) trägt allerdings auch schon der geringere Natriuminflux als Folge der verringerten $[Na]_e$ zur Verminderung der Aktivität der Na-K-Pumpe bei.

Durch die Hemmung des aktiven Einwärtstransportes von Kalium unter dem Einfluß von Lithium tritt mit der Zeit eine beträchtliche Abnahme der $[K]_i$ ein (WESPI 1969; HO und GERSHON 1970; GIACOBINI et al. 1970). Stattdessen wird Lithium intrazellulär angereichert (CASTEELS 1973). Der Verlust von intrazellulärem Kalium führt zu einer charakteristischen Verminderung von Größe, Dauer und Zahl der Aktionspotentiale (KEYNES und SWAN 1959; CARMELIET 1964). Darüber hinaus kommt es durch die Akkumulation des Lithiums in der Zelle zu einem Abfall des Ruhemembranpotentials (BÜLBRING und KURIYAMA 1963; CARMELIET 1964). Untersuchungen FREUNDS (1967) erwiesen, daß diese

Veränderungen der elektrischen Membranvorgänge schon lange vor einer erkennbaren Beeinflussung des kontraktile Verhaltens stattfinden.

Die Befunde der vorliegenden Arbeit stehen in Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen, denn unter dem Einfluß einer hohen Austauschrate des Lithiums (75 mM/l) gegen Natrium trat nach etwa 15 min, vermutlich infolge des abgesunkenen Ruhemembranpotentials, der Verlust der elektrischen Erregbarkeit der Herzpräparate ein. Ähnliche Beobachtungen teilte auch FREUND (1967) mit.

Daß tatsächlich eine Abnahme der $[K]_i$ unter dem Einfluß von Lithium erfolgte, zeigte sich daran, daß die intrazelluläre Kaliumkonzentration nach Austausch des Natriums gegen Lithium mit etwa $4 \mu\text{M}/100 \text{ mg FG}$ deutlich um etwa die Hälfte geringer war als bei Natriumaustausch gegen Saccharose. Dagegen war die $[Ca]_i$ bei Natriumverminderung gegen Lithium etwa 80 % größer als die intrazelluläre Calciumkonzentration, die bei Natriumersatz durch Saccharose gefunden wurde.

Wie Untersuchungen BAKERS et al. (1969) erkennen ließen, vermindert ein Ersatz der $[Na]_e$ durch Lithium den Calciumefflux aus der Zelle, Beobachtungen NIEDERGERKES (1963) am Froschherzen zufolge nimmt der Calciuminflux zu.

Im Widerspruch zu der vorliegenden Arbeit wurde aber gerade bei Natriumersatz durch Saccharose die Calciumaufnahme der Zelle stärker gesteigert als bei Austausch gegen Lithium oder auch Cholin (NIEDERGERKE 1963). Allerdings nahm NIEDERGERKE (1963) eine Reduzierung der extrazellulären Natriumkonzentration auf 6 % der Norm bzw. sogar einen totalen Natriumersatz vor, während in der vorliegenden Arbeit die $[Na]_e$ höchstens auf 19 % der Normkonzentration verringert wurde. Darüber hinaus ist bekannt, daß das sarkoplasmatische Retikulum am Froschmyokard wesentlich geringer ausgeprägt ist als das des Warmblüterherzens und demzufolge andere Speichereigenschaften für Calcium aufweisen muß (Lit. WEBLER 1974).

Daß nach partiellem $[Na]_e$ -Austausch gegen Cholin und nachfolgendem schrittweisen Cholinersatz durch Lithium eine Abnahme der Kontraktionskraft in der vorliegenden Untersuchung eintrat, steht nur scheinbar nicht in Übereinstimmung mit Ergebnissen von WILBRANDT und KOLLER (1948) und LÜTTGAU und NIEDERGERKE (1958), nach denen ein Ersatz von Natrium durch Lithium eine Zunahme des intraventrikulären Druckes zur Folge hatte. Der Anstieg des LVP, der unter diesen Bedingungen allein durch die $[Na]_e$ -Reduktion bewirkt wird, wobei es zumindest anfangs ohne Bedeutung ist, ob Cholin, Lithium

oder Saccharose als Austauschionen dienen, trat nämlich schon bei zuvor erfolgter Natriumverminderung gegen Cholin ein.

Mit dem Abfall des LVP bei $[\text{Li}]_e$ -Steigerung zeigte sich jedoch nach einiger Zeit hinsichtlich der Beeinflussung des Kontraktionsvorganges ein beträchtlicher Unterschied zu dem Cholin. Beobachtungen NIEDERGERKES (1963) zufolge ist der anfängliche Anstieg der Myokardspannung bei Ersatz von Natrium durch Cholin und Lithium gleich groß, die schließlich erreichte absolute Höhe unter dem Einfluß der Lithiumionen jedoch geringer und der folgende Abfall größer als bei Natriumersatz durch Cholin. Auch FREUND (1967) und MARTINEZ-SIERRA et al. (1975) zeigten, daß nach einer vorübergehenden Zunahme des intraventrikulären Druckes die Kontraktionskraft bei Natriumaustausch gegen Lithium wieder abfiel. DE MEIS (1972) wies nach Untersuchungen daraufhin, daß Lithium im Gegensatz zu Cholin die ATP-Spaltung, die zu dem energieabhängigen Calciumtransport in die Zelle notwendig ist, hemmt.

Während heute überwiegend die Meinung besteht, daß der Einfluß von Lithium in erster Linie auf Veränderungen von Austauschvorgängen für Ionen an der Zellmembran beruht, deuten MARTINEZ-SIERRA et al. (1975) und MISU et al. (1973) den Wirkungsmechanismus des Lithiums mit einer Blockade der Calecholaminrezeptoren der sympathischen Nervenendigungen des Herzmuskels und einer starken Verminderung der Empfindlichkeit der β -Rezeptoren. Von anderer Seite wird sogar die Vermutung geäußert, daß Lithium die Konzentration von Noradrenalin an den Rezeptorenbindungsstellen der postsynaptischen Membran senkt (Lit. MISU et al. 1973; CORRODI et al. 1967). Wie die vorliegenden Ergebnisse in jedem Fall zeigen, kann Lithium das Natriumion nicht ersetzen. Obwohl nach dem Austausch des Natriums gegen Lithium mit der Abnahme der Kontraktionskraft zunächst scheinbar eine kompetitive Wirkung beider Ionen stattfindet, deutet der weitere Abfall des LVP unter den Kontrollwert daraufhin, daß dies offensichtlich nicht der Fall ist. Vielmehr erfolgt durch den $[\text{K}]_i$ -Verlust und die intrazelluläre Akkumulation des Lithiums eine beträchtliche Verminderung der elektrischen Membranvorgänge sowohl in der Ruhe- als auch in der Aktionsphase, was möglicherweise zur Abnahme des intraventrikulären Druckes und letztlich zur elektrischen Unerregbarkeit des Myokardgewebes führt. Es ist aber auch nicht auszuschließen, daß Lithium darüber hinaus direkten Einfluß auf die adrenerge Übertragung hat.

Sehr wenig Informationen bestehen bisher zur Frage der Bedeutung der Anionen für Mechanik und Stoffwechsel des Herzmuskels.

Bei Ersatz des Chlorids durch Acetat erfolgte in der vorliegenden Untersuchung bei normaler $[Na]_e$ (148 mM/l) eine Abnahme der Kontraktionskraft auf 40 % der Kontrolle, der Sauerstoffverbrauch stieg dagegen leicht an. Daraus muß der Schluß gezogen werden, daß das Acetation Chlorid nicht gleichwertig ersetzen kann.

Nach Untersuchungen von HARRIS et al. (1966) und WEINER (1975) an isolierten Rattenleber- und Ochsenherzmitochondrien unterscheiden sich die beiden Kationen in der Fähigkeit, die Mitochondrienmembran passieren zu können. Offensichtlich ist die Permeabilität für Acetat wesentlich größer als für Chlorid, wofür SCARPA und DE GIER (1971) vor allem die Zusammensetzung und die Oberflächenladung der mitochondrialen Membran verantwortlich machten. Die Ergebnisse von HARRIS et al. (1966) zeigten darüber hinaus, daß eine Erhöhung der extramitochondrialen Acetatkonzentration die Kaliumaufnahme in die Mitochondrien steigert, während dieselben Autoren bezweifeln, daß das Chloridanion Kalium überhaupt begleiten kann. Auch SPECTOR (1953) wies daraufhin, daß isolierte Rattenlebermitochondrien in der Lage sind, Kationen, besonders K^+ , gegen ein Konzentrationsgefälle zu speichern.

Nach den Befunden von HARRIS et al. (1966) ist die mitochondriale Akkumulation des Kaliums gegen einen Konzentrationsgradienten mit einem Energieverbrauch verbunden, der sich in der Zunahme der ADP-Konzentration äußert. Die daraus resultierende Anregung des oxydativen Stoffwechsels steht in Übereinstimmung zu den Resultaten der vorliegenden Arbeit. Allem Anschein nach ist die Energieaufwendung der Herzmuskelzelle für den Kaliumtransport in die Mitochondrien nicht unerheblich, zudem man berücksichtigen muß, daß mit dem leichten Anstieg des Q_{O_2} um 7 % der Kontrolle sogar eine Abnahme der Kontraktionskraft einherging.

Allerdings ist auch nicht auszuschließen, daß das Acetat über die Steigerung des oxydativen Stoffwechsels hinaus direkten Einfluß auf die elektromechanische Koppelung hat. Bekanntlicherweise wird die Kontraktion einer Muskelfaser durch den Anstieg der myoplasmatischen Calciumkonzentration ausgelöst, die Relaxation dagegen durch die Abnahme der $[Ca]_i$ eingeleitet. Während man früher annahm, daß die Zunahme der $[Ca]_i$ allein durch den gesteigerten Calciumeinstrom während der Plateauphase des Aktionspotentials eintritt, weisen neuere Untersuchungen daraufhin, daß eine intrazelluläre Verschiebung von Calciumionen aus anderen Zellkompartimenten ins Myoplasma erfolgt (NIEDERGERKE, HARRIS 1957; WINEGRAD 1965; BEELER, REUTER 1972; EINWÄCHTER, HAAS, KERN 1972). Es

wird noch diskutiert, in welchem Ausmaß die Mitochondrien, Speicher des sarkoplasmatischen Retikulums und Phospholipide an der Regulation der cytoplasmatischen Calciumkonzentration beteiligt sind.

Untersuchungen von DRANSFELD et al. (1969) wiesen daraufhin, daß die Calciumaufnahme in die Mitochondrien - und damit die Rückbindung und Inaktivierung des intrazellulären Calciums - mit zunehmendem $\frac{K}{Na}$ -Quotienten und in Gegenwart eines ATP regenerierenden Systems steigt. Wie HEYDE und MORRISON (1970) nachwiesen, wird eine der Möglichkeiten für eine rasche ATP-Resynthese, nämlich die Kreatinkinasereaktion, von Chlorid signifikant stärker gehemmt als von Acetat. Die Abnahme der cytoplasmatischen Calciumkonzentration durch eine verbesserte Calciumaufnahme in die Mitochondrien, die aus dem steigenden $\frac{K}{Na}$ -Quotienten und der geringeren Hemmung der Kreatinkinase resultiert, könnte zu dem Abfall des intraventrikulären Druckes beitragen. Nach heutiger Kenntnis ist es jedoch fraglich, ob der Calciumbewegung in die Mitochondrien eine entscheidende Bedeutung für die Regulation der Kontraktionskraft zukommt. Es ist daher nicht ohne weiteres auszuschließen, daß die Acetaterhöhung die elektromechanische Koppelung auf unmittelbarerem Weg als über die oben diskutierten Mechanismen beeinflußt.

War die Natriumkonzentration der Perfusionslösung auf 68 bzw. 40 mM/l erniedrigt, blieb der intraventrikuläre Druck bei Chloridverminderung konstant bzw. erfolgte sogar eine Zunahme der Kontraktionskraft. Hierfür kann der zunehmende Calciumeinstrom bei verminderter $[Na]_e$, wie oben geschildert, verantwortlich sein, der den hemmenden Einfluß der Acetationen auf die Kontraktion kompensiert bzw. sogar übertrifft; andererseits muß berücksichtigt werden, daß bei erniedrigter $[Na]_e$ der Chloraustausch gegen Acetat und Saccharose vorgenommen wurde. Ob und in welchem Ausmaß allerdings durch Saccharose in der Perfusionslösung die Kontraktionskraft beeinflußt werden kann, müßte durch nähere Untersuchungen geklärt werden.

Unter dem Einfluß der $[Cl]_e$ -Verminderung erfolgte bei allen Natriumkonzentrationen (148, 68, 40 mM/l) eine Abnahme des Wirkungsgrades, die allerdings bei niedrigerer $[Na]_e$ (40 mM/l) schwächer war als bei hoher $[Na]_e$ (148 mM/l). Der geringere Abfall des Wirkungsgrades bei niedriger $[Na]_e$ (40 mM/l), resultierte aus dem Anstieg des intraventrikulären Druckes während der $[Cl]_e$ -Verminderung, wogegen die Abnahme der Kontraktionskraft bei dennoch leicht steigendem Sauerstoffverbrauch bei 148 mM Na/l zu einer starken Verschlechterung des Wirkungsgrades führte. Dieser Befund weist noch einmal auf die Be-

deutung der bei $[\text{Na}]_e$ -Verminderung steigenden $[\text{Ca}]_i$ für die Kompensation der kontraktionshemmenden Acetatwirkung hin.

Wurde die $[\text{Ca}]_e$ auf 1,8 mM/l verdoppelt, erfolgte bei 148 mM Na/l ein Anstieg des intraventrikulären Druckes auf etwa 220 %, bei gleicher $[\text{Ca}]_e$ -Erhöhung und zusätzlicher Natriumreduktion auf 40 mM/l sogar eine Zunahme auf 320 % der Kontrolle. Abzüglich des Beitrages der $[\text{Na}]_e$ -Verminderung zur Steigerung der Kontraktionskraft betrug die Zunahme des intraventrikulären Druckes unter dem Einfluß der $[\text{Ca}]_e$ -Erhöhung von 0,9 auf 1,8 mM/l in beiden Fällen etwa 120 % der Kontrollwerte.

Ein etwa vergleichbarer Anstieg der Kontraktionskraft wurde bei $[\text{Na}]_e$ -Reduktion auf ungefähr 20 % (28 mM/l) der Normalkonzentration beobachtet. Diese Ergebnisse stehen allerdings nicht in Übereinstimmung mit Untersuchungen NIEDERGERKES am isolierten Froschherzen (1963), nach denen eine Vervierfachung der $[\text{Ca}]_e$ den gleichen Einfluß auf die Kontraktionskraft hatte wie eine Verminderung der Na_e auf die Hälfte der Norm. Allerdings war nach den Beobachtungen NIEDERGERKES (1963) nach einiger Zeit der Calciuminflux in die Zelle bei vierfach erhöhter $[\text{Ca}]_e$ größer als bei der um die Hälfte verminderten $[\text{Na}]_e$, ohne daß jedoch eine weitere Zunahme der Kontraktionskraft eintrat. Da die Regulation der Kontraktion durch die $[\text{Ca}]_i$ am Froschmyokard bekanntlich wegen des fehlenden sarkoplasmatischen Retikulums über andere Mechanismen als beim Warmblüterherzen erfolgt, sind diese Befunde mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit nicht ohne Einschränkungen vergleichbar.

Mit dem relativ geringeren Anstieg des Wirkungsgrades nach $[\text{Ca}]_e$ -Verdoppelung auf 1,8 mM/l und gleichzeitiger $[\text{Na}]_e$ -Reduktion auf 40 mM/l gegenüber normaler $[\text{Ca}]_e$ (0,9 mM/l) und vergleichbarer Natriumniedrigung ging eine überproportionale Zunahme der Kontraktionsgeschwindigkeit einher.

Unter dem Einfluß der Chloridverminderung erfolgte bei normaler $[\text{Na}]_e$ (148 mM/l) bei Calciumerhöhung auf 1,8 mM/l ebenso wie bei 0,9 mM Ca/l eine Abnahme des intraventrikulären Druckes; betrug die $[\text{Na}]_e$ der Perfusionslösung nur noch 40 mM/l, war sowohl bei niedriger (0,9 mM Ca/l) als auch höherer (1,8 mM/l) extrazellulärer Calciumkonzentration ein Anstieg der Kontraktionskraft zu beobachten. Die absoluten Werte des LVP lagen jedoch bei 1,8 mM Ca/l etwa 100 - 120 % höher als bei 0,9 mM Ca/l. Der letztere Befund scheint noch einmal zu bestätigen, daß ein gesteigerter Calciuminflux in die Myo-

kardzelle durchaus den hemmenden Einfluß des Acetats auf die Kontraktion zu kompensieren in der Lage ist.

Es bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten, die Frage zu klären, ob die ATP-Spaltung in stöchiometrischem Verhältnis zu der Anzahl der besetzten Calciumbindungsstellen am Aktomyosinkomplex oder in Hinsicht auf deren Aktivierungsgeschwindigkeit gesehen werden muß. In jedem Fall zeigen die vorliegenden Ergebnisse, daß neben den Kationen auch den Anionen hinsichtlich ihres Einflusses auf Kontraktionskraft und Sauerstoffverbrauch am Herzmuskel Beachtung geschenkt werden muß.

V. ZUSAMMENFASSUNG

An isolierten, volumenkonstant (10 ml/min) mit Tyrodelösung perfundierten Meerschweinchenherzen wurde die Wirkung veränderter extrazellulärer Natrium- und Chloridkonzentrationen untersucht. Die Herzpräparate wurden konstant mit 180 Schlägen/min elektrisch gereizt (4 msec, 50 V). Die Versuchstemperatur betrug 32 °C.

1) Bei Reduktion der Natriumkonzentration in der Perfusionslösung gegen Cholin erfolgte ein Anstieg der Kontraktionskraft, der umso größer war, je stärker die $[Na]_e$ vermindert wurde. Dagegen blieb der Q_{O_2} über einen weiten Bereich der $[Na]_e$ -Verringerung unverändert. Erst bei sehr starker $[Na]_e$ -Reduktion auf 28 mM/l zeigte sich eine statistisch signifikante Zunahme ($p < 0.05$) des Sauerstoffverbrauches. Ein statistisch signifikanter Anstieg des Wirkungsgrades ergab sich nur bei $[Na]_e$ -Verminderung auf 40 mM/l ($p < 0.05$).

2) Unter dem Einfluß des Lithiums nahmen der intraventrikuläre Druck, der Q_{O_2} und der Wirkungsgrad umso stärker ab, je geringer die $[Na]_e$ war. Ab der Lithiumkonzentration von 78 mM/l erwiesen sich die Herzpräparate als elektrisch unerregbar. Infolge der Lithiumeinwirkung kam es zu einem Verlust von intrazellulärem Kalium. Dagegen war die $[Ca]_i$ deutlich höher als bei Natriumaustausch gegen Saccharose.

3) Der Einfluß der Chloridreduktion in der Perfusionslösung auf den LVP war abhängig von der $[Na]_e$:

a) Bei 148 mM/l Na erfolgte eine Abnahme des intraventrikulären Druckes.

b) Dies war bei $[Na]_e$ -Verminderung auf 68 mM/l nicht mehr der Fall.

c) Wurde die Natriumkonzentration des Perfusates auf 40 mM/l reduziert, wurde eine Zunahme des LVP beobachtet. Dagegen nahm in jedem Fall der Q_{O_2} zu. Da der Anstieg des Sauerstoffverbrauches stärker war als die Steigerung des LVP, resultierte daraus eine Verschlechterung des Wirkungsgrades.

4) Wurde die $[Ca]_e$ von 0,9 auf 1,8 mM/l erhöht, erfolgte bei vergleichbarer $[Na]_e$ ein zusätzlicher Anstieg des intraventrikulären Druckes um etwa 120 % der Kontrolle. Da die gleichzeitige Zunahme des Q_{O_2} allerdings unverhältnismäßig größer war als bei 0,9 mM/l Ca, bedeutete dies eine relativ geringere Steigerung des Wirkungsgrades. Der Einfluß der $[Cl]_e$ -Reduktion auf den LVP war bei 1,8 mM/l Ca und höher $[Na]_e$ (148 mM/l) etwas stärker als bei 0,9 mM/l Ca. Dagegen zeigte sich bei niedriger $[Na]_e$ (40 mM/l) ein paralleler

Abfall der Kontraktionskraft ($p < 0.05$). Die Absolutwerte des LVP lagen bei hoher $[Ca]_e$ (1,8 mM/l) etwa 100 - 120 % höher als bei niedriger $[Ca]_e$ (0,9 mM/l). Eine Änderung des Q_{O_2} gegenüber 0,9 mM/l Ca wurde bei 1,8 mM/l Ca während der Chloridverminderung in der Perfusionslösung nicht beobachtet.

5) Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß nur bei einer teilweisen $[Na]_e$ -Reduktion (auf 27 % der Norm) eine Verbesserung des Wirkungsgrades erfolgt. Darüber hinaus wird bestätigt, daß Lithium nicht in der Lage ist, extrazelluläres Natrium zu ersetzen. Ebenso wenig kann das Chloridanion ohne weiteres gegen Acetat ausgetauscht werden, was darauf hinweist, daß auch den Anionen bei Veränderung des extrazellulären Ionenmilieus Beachtung geschenkt werden muß.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

- BAKER, P.F.;
M.P. BLAUSTEIN;
A.L. HODGKIN and
R.A. STEINHARDT
Influence of calcium on sodium efflux in squid axons.
J. Physiol. (Lond.) 200, 431 - 458 (1969)
- BEELER, G.W.;
J.R. and H. REUTER
Membrane calcium current in ventricular myocardium fibres.
J. Physiol. (Lond.) 207, 191 - 209 (1972)
- BÜLBRING, E. and
H. KURIYAMA
Effects of changes in the external sodium and calcium concentrations on spontaneous electrical activity in smooth muscle of guinea-pig taenia coli.
J. Physiol. 166, 29 - 58 (1963)
- CASTEELS, R.;
G. DROOGMANS and
H. HENDRICKX
Effect of sodium and sodium-substitutes on the active ion transport and on the potential of smooth muscle cells.
J. Physiol. 228, 733 - 748 (1973)
- CARMELIET, E.E.
Influence of lithium ions on the transmembrane potential and cation content of cardiac cells.
J. gen. Physiol. 47, 501 - 529 (1964)
- CHANCE, B.
The energy-linked reaction of calcium with mitochondria.
J. Biol. Chem. 240, 2729 - 2748 (1965)
- CORRODI, H.;
H. FUXE;
T. HÖKFELT and
M. SCHOU
The effect of lithium on cerebral monoamine neurons.
Psychopharmacol. 11, 345 - 353 (1967)
- COSMOS, E. and
E.J. HARRIS
In vitro studies of the gain and exchange of calcium in frog skeletal muscle.
J. gen. Physiol. 44, 1121 - 1130 (1960)
- DE MEIS, L.
Phosphorylation of the membranous protein of the sarcoplasmic reticulum inhibition by Na^+ and K^+ .
Biochemistry Vol. 11 Nr. 13, 2460 - 2465 (1972)
- DRANSFELD, H.;
K. GREEFF;
A. SCHORN and
B.T. TING
Calcium uptake in mitochondria and vesicles of heart and skeletal muscle in presence of potassium, sodium, K-Strophanthin and pentobarbital.
Biochemical Pharmacology Vol. 18, 1335 - 1345 (1969)

EINWÄCHTER, H.M.;
H.G. HAAS and
E. KERN

Membrane current and contraction in frog atrial fibres.
J. Physiol. (Lond.) 227, 141 - 171 (1972)

FREUND, H.-J.

Die Beeinflussung der bioelektrischen und mechanischen Aktivität des Säugetiermyokards bei stufenweisem Ersatz von extrazellulärem Na^+ durch Li^+ .
Pflügers Archiv 296, 234 - 238 (1967)

GIACOBINI, E. and
M. STEPITA-KLAUCO

Studies on the mechanism of action of lithium ions. I. The effect of lithium ions on the impulse activity of the crayfish stretch receptor neuron.
Acta Physiol. Scand. 80, 519 - 527 (1970)

HARRIS, E.J.;
J.D. JUDAH and
K. AHMED

Ion transport in bioenergetics.
Edit. D.R. Sanadi Vol. 1, 255 - 277 Acad. Press, New York 1966

HEYDE, E. and
J.F. MORRISON

Studies on the inhibition of ATP: Creatine phosphotransferase by NaCl .
Biochim. et Biophys. Acta 212, 288 - 299 (1970)

HO, A.K.S.;
S. GERSHON and
L. PINCKNEY

The effects of acute and prolonged lithium treatment on the distribution of electrolytes potassium and sodium.
Arch. intern. Pharmacodyn. 186, 54 - 65 (1970)

JUDAH, J.D. and
K. AHMED

Role of phosphoproteins in ion transport: Interactions of sodium with calcium and potassium in liver slices.
Biochim. Biophys. Acta 71, 34 - 44 (1963)

KEYNES, R.D. and
R.C. SWAN

The effect of external sodium concentration on the sodium fluxes in frog skeletal muscle.
J. Physiol. 147, 591 - 625 (1959)

KEYNES, R.D. and
R.C. SWAN

The permeability of frog muscle fibres to lithium ions.
J. Physiol. 147, 626 - 638 (1959)

KREBS, R.

Über den Einfluß von Digitoxigenin auf den Sauerstoffverbrauch und die Kontraktionskraft isolierter Herzmuskelpräparate.
Inaug. Diss. Mainz 1966

KREBS, R.

Über die Beteiligung des basalen Sauerstoffverbrauchs, der Aktivierung des Myokards sowie hämodynamischer Parameter am Gesamtsauerstoffverbrauch des Herzens.
Klin. Wschr. 48, 767 - 776 (1970)

KUSHMERICK, M.J. and
R.E. DAVIS

The chemical energetics of muscle contraction.
II. The chemistry, efficiency and power of maxi-
mally working sartorius muscles.
Proc. Roy. Soc (Lond.) B 174, 315 - 353 (1969)

LANGER, G.A.

Sodium exchange in dog ventricular muscle.
Relation to frequency of contraction and its
possible role in the control of myocardial con-
tractility.
J. gen. Physiol. Vol. 50 No. 5, 1221 - 1239
(1966)

LÜTTGAU, H.C. and
R. NIEDERGERKE

Antagonism between Ca and Na ions on the frog's
heart.
J. Physiol. (Lond.) 143, 486 - 505 (1958)

MARTINEZ-SIERRA, R.;
F. ANDRES-TRÉLLES and
P.D. GARCÍA DE JALÓN

Influence of lithium chloride on adrenergic mecha-
nismus in ventricle of frog heart and guinea-pig
left atrium.
Experientia, Vol. 31, 101 - 103 (1975)

MISU, Y.;
Y. KURAISHI and
H. TAKAGI

Effects of low concentrations of lithium chloride
on adrenergic transmission in the isolated atria
of rabbits.
Jap. J. Pharmacol. 23, 891 - 894 (1973)

NIEDERGERKE, R.

Movements of Ca in frog heart ventricles at rest
and during contractures.
J. Physiol. 167, 515 - 550 (1963)

NIEDERGERKE, R.

Movements of Ca in beating ventricles of the frog.
J. Physiol. 167, 551 - 580 (1963)

NIEDERGERKE, R. and
E.J. HARRIS

Calcium and the contraction of the heart. Anta-
gonism between calcium and sodium ions.
Nature (Lond.) 179, 1066 - 1068 (1957)

ORKAND, R.K.

Facilitation of heart muscle contraction and its
dependence on external calcium and sodium.
J. Physiol. (Lond.), 311 - 325 (1968)

PLOEGER, E.J. and
A. DEN HERTOOG

The effects of lithium on excitable cell membranes.
II. The effect on the electrogenic sodium pump of
nonmyelinated nerve fibres of the rat.
Eur. J. Pharmacol. 21, 24 - 29 (1973)

RANG, H.P. and
J. M. RITCHIE

On the electrogenic sodium pump in mammalian non-
myelinated nerve fibres and its activation by various
external cations.
J. Physiol. 196, 188 - 221 (1968)

- REUTER, H.
Exchange of calcium ions in the mammalian myocardium. Mechanisms and physiological significance.
Circulation Research Vol. XXXIV, Nr. 5
599 - 605 (1974)
- ROSE, B. and
W.R. LOEWENSTEIN
Depression of junctional membrane permeability by substitution of lithium for extracellular sodium.
Biochim. et Biophys. Acta 173, 146 - 148 (1969)
- SCARPA, A. and
J. DE GIER
Cation permeability of liposomes as a function of the chemical composition of the lipid bilayers.
Biochim. Biophys. Acta 241, 789 - 797 (1971)
- SCHOLZ, H.
Über die Wirkung von Calcium und Natrium auf die Kaliumkontraktur isolierter Meerschweinchen-vorhöfe.
Pflügers Arch. 308, 315 - 332 (1969)
- SKOU, J.C.
The influence of some cations on an adenosine triphosphatase from peripheral nerves.
Biochim. Biophys. Acta 23, 394 - 401
- SKOU, J.C.
Enzymatic basis for active transport of Na^+ and K^+ across cell membrane.
Physiol. Rev. 45, 596 - 617 (1965)
- SPECTOR, W.G.
Electrolyte flux in isolated mitochondria.
Proc. Roy. Soc. B 141, 268 - 279 (1953)
- WEBLER, J.
Vergleichende Untersuchungen zur Beeinflussung der Kontraktionskraft von rechtem Vorhof und rechtem Ventrikel des Meerschweinchens durch herz-wirksame Pharmaka.
Inaug.-Diss. Mainz 1974
- WEIDMANN, S.
Ion movements under lying the cardiac action potential.
American Heart J. 61, 298 - 302 (1961)
- WEINER, M.W.
Mitochondrial permeability to chloride ion.
Am. J. Physiol. Vol 228, Nr. 1, 122 - 126 (1975)
- WESPI, H.H.
Active transport and passive fluxes of K, Na and Li in mammalian non myelinated nerve fibres.
Pflügers Arch. 306, 262 - 280 (1969)
- WILBRANDT, W. and
H. KOLLER
Die Calciumwirkung am Froschherzen als Funktion des Ionenungleichgewichts zwischen Zellmembran und Umgebung.
Helv. Physiol. Pharmacol. Acta 6, 208 - 221 (1948)
- WINEGRAD, S.
Autoradiographic studies of intracellular calcium in frog skeletal muscle.
J. gen. Physiol. 48, 455 - 479 (1965)

LEBENS LAUF

Am 12.2.1949 wurde ich, Hermann Best, als Sohn des Bäckermeisters Rudolf Best und seiner Ehefrau Else Best, geb. Bein, in Wiesbaden geboren.

Von 1955 bis 1959 besuchte ich die Volksschule in Wiesbaden-Schierstein, von der ich im April 1959 auf das Gutenberg-Gymnasium in Wiesbaden überwechselte. Dort legte ich im Juni 1967 die Reifeprüfung ab.

Von Oktober 1967 bis März 1969 leistete ich bei technischen Einheiten in Kassel und Neustadt den Wehrdienst ab.

Für das Sommersemester 1969 schrieb ich mich an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz ein. Nach zwei Semestern Physik begann ich im April 1970 das Studium der Zahnheilkunde. Am 26. Mai 1975 bestand ich die zahnärztliche Prüfung.

Mit der vorliegenden Untersuchung fing ich im Sommer 1973 an.

